



Traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

O. Epaulard

Infectiologie, CHU de Grenoble

DU de thérapeutiques anti-infectieuses
Grenoble
février 2026

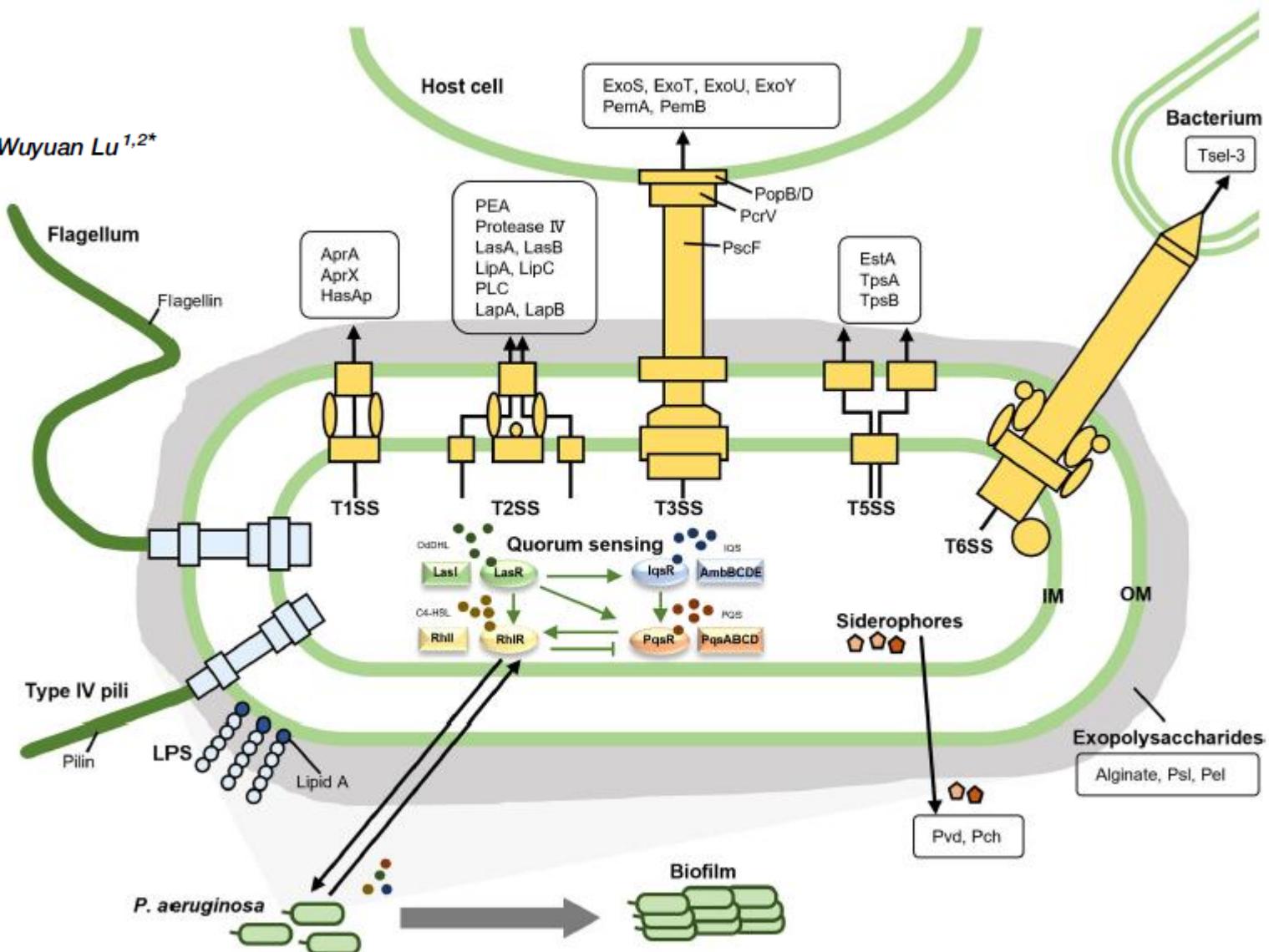
Le pathogène

Quelques notions-clefs

- Une bactérie environnementale ... et des structures de soins
- Une bactérie opportuniste :
 - faible pouvoir invasif face à une immunité normale ou des tissus intacts
 - pouvoir pathogène intense
 - chez l'immunodéprimé
 - et quand certaines barrières sont altérées (plaie délabrante, DDB, intubation OT)
- Une bactérie dont l'adaptabilité aux antibiotiques est illimitée :
 - Un des plus grands génomes bactérien ; 10% des gènes dédiés à s'adapter
 - Résistance naturelle très élevée
 - Résistance acquise très rapide

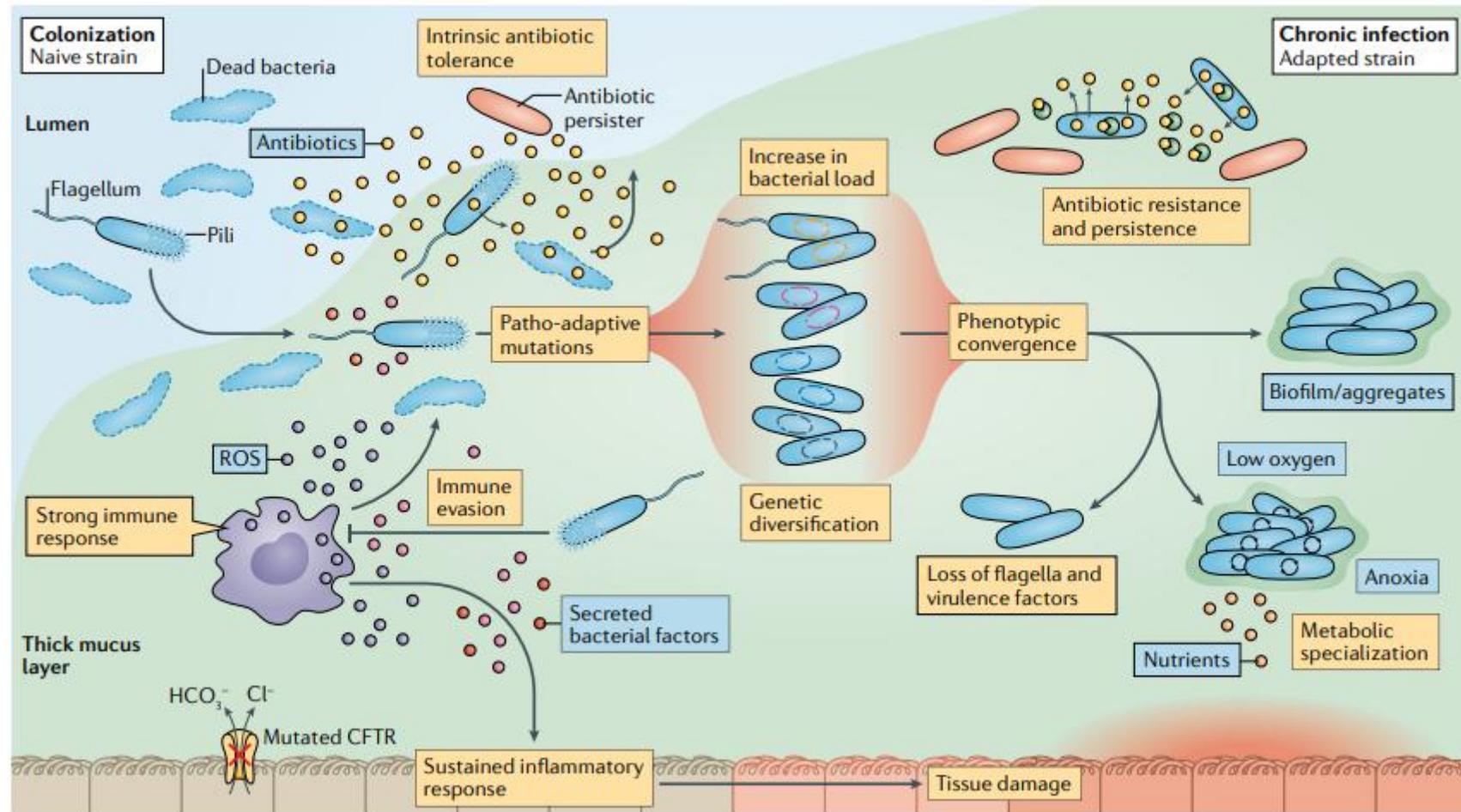
Virulence Factors of *Pseudomonas aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance

Chongbing Liao^{1†*}, Xin Huang^{1†}, Qingxia Wang¹, Dan Yao¹ and Wuyuan Lu^{1,2*}



Pseudomonas aeruginosa adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis

Elio Rossi^{1,5}, Ruggero La Rosa^{1,6}, Jennifer A. Bartell^{1,2}, Rasmus L. Marvig^{1,3},
Janus A. J. Haagensen², Lea M. Sommer^{1,6}, Søren Molin² and Helle Krogh Johansen^{1,2,4✉}



383

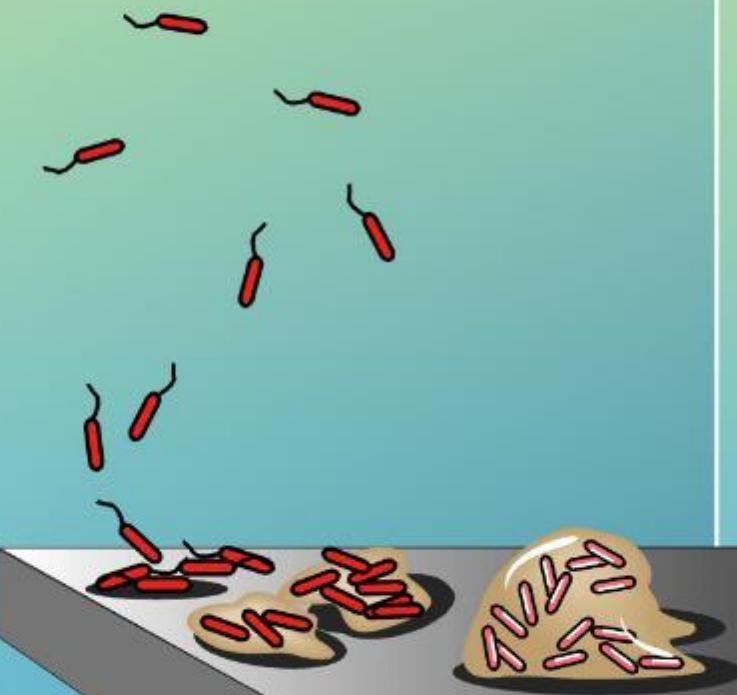
2192

Nonmucoid

Mucoid

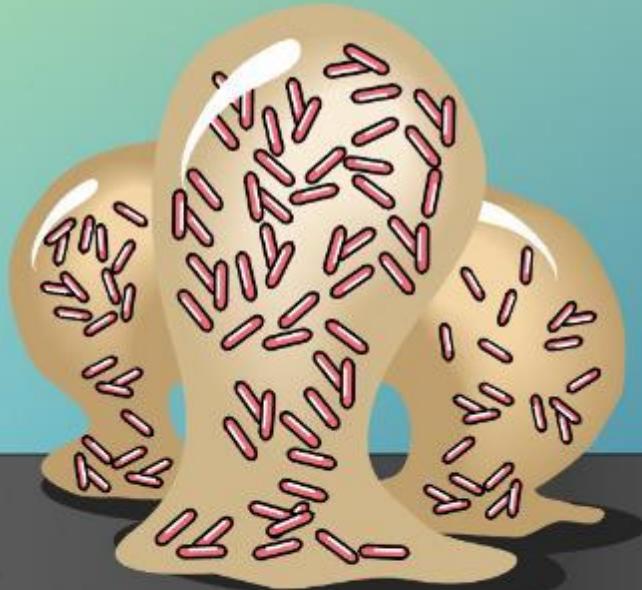
Attachment

1



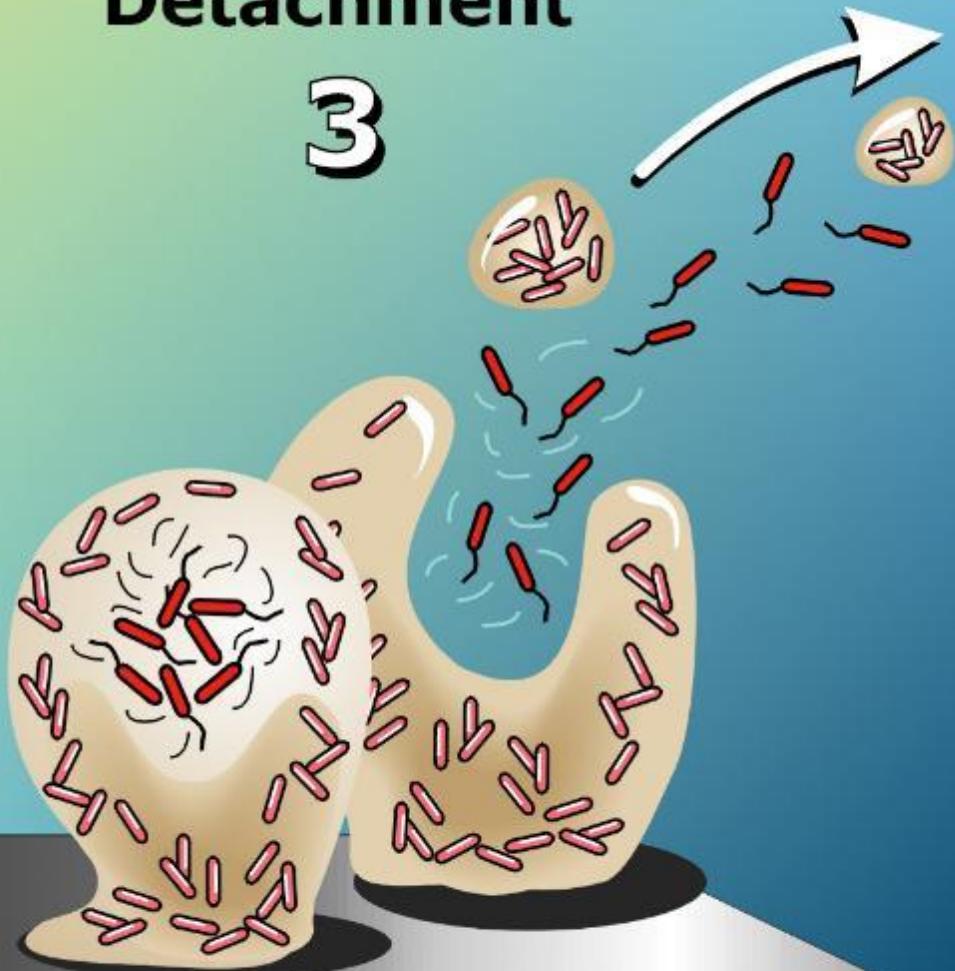
Growth

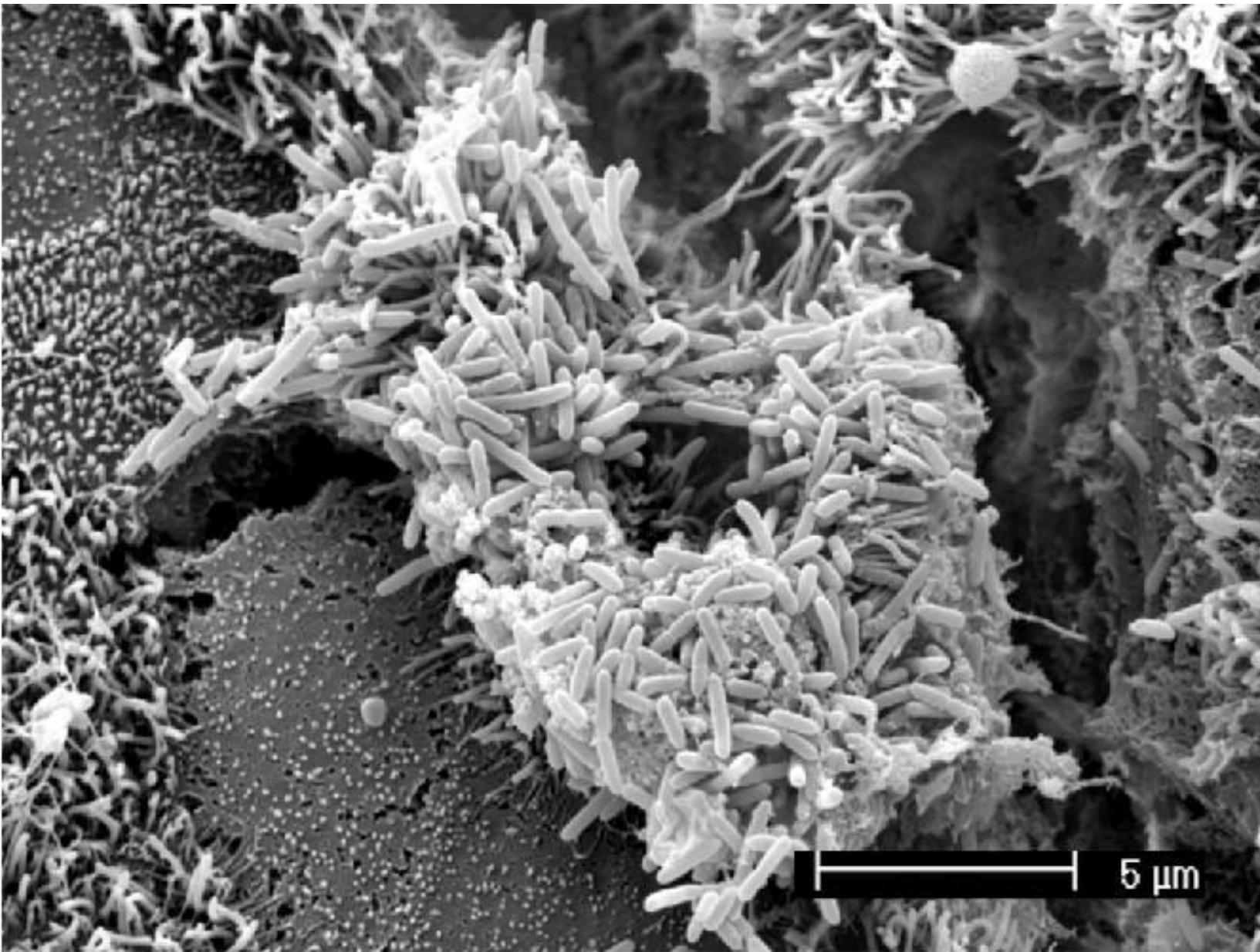
2



Detachment

3





Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* : molecular mechanism, clinical impact, and inhibition

R. Ruimy *, A. Andremont

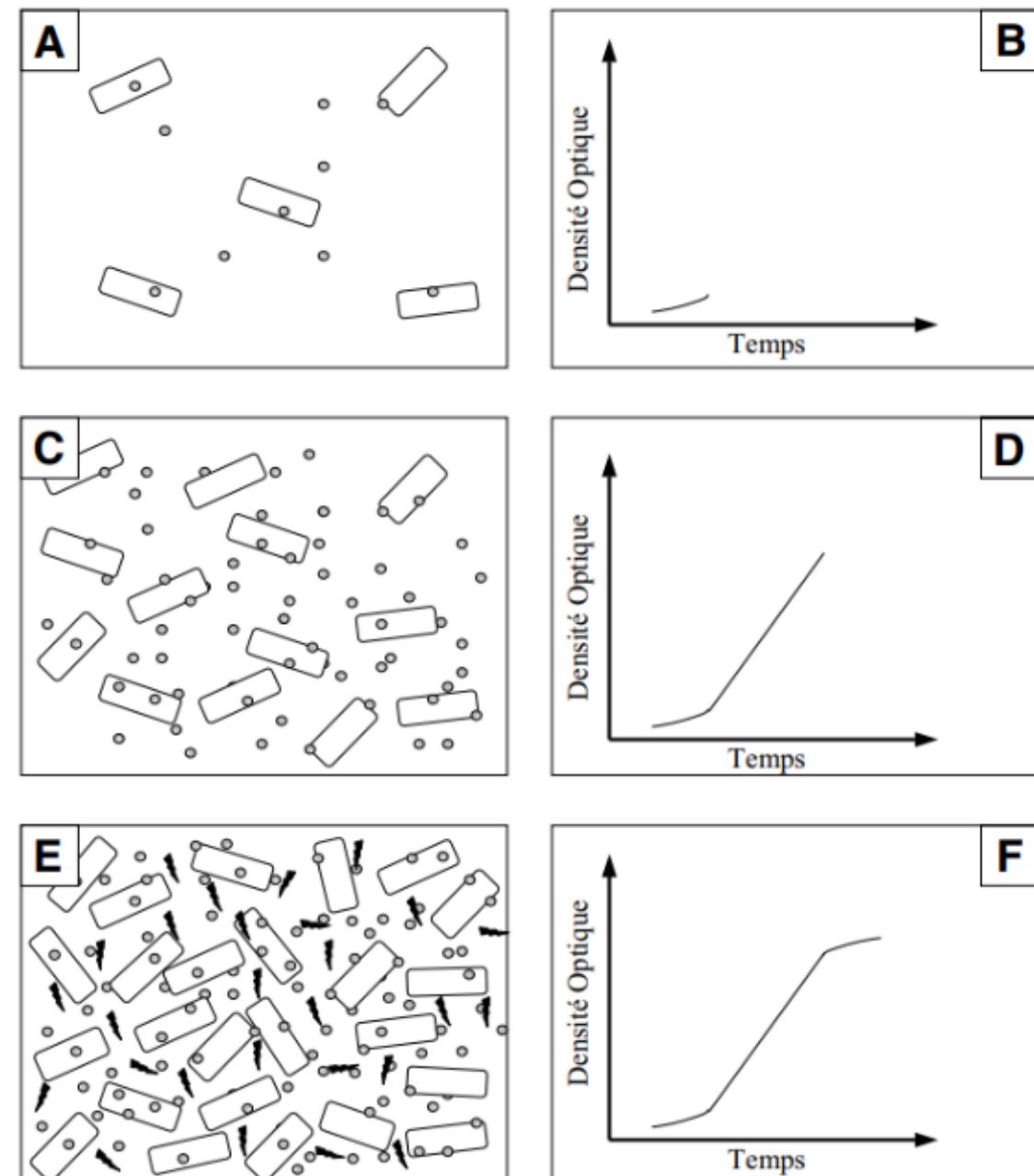
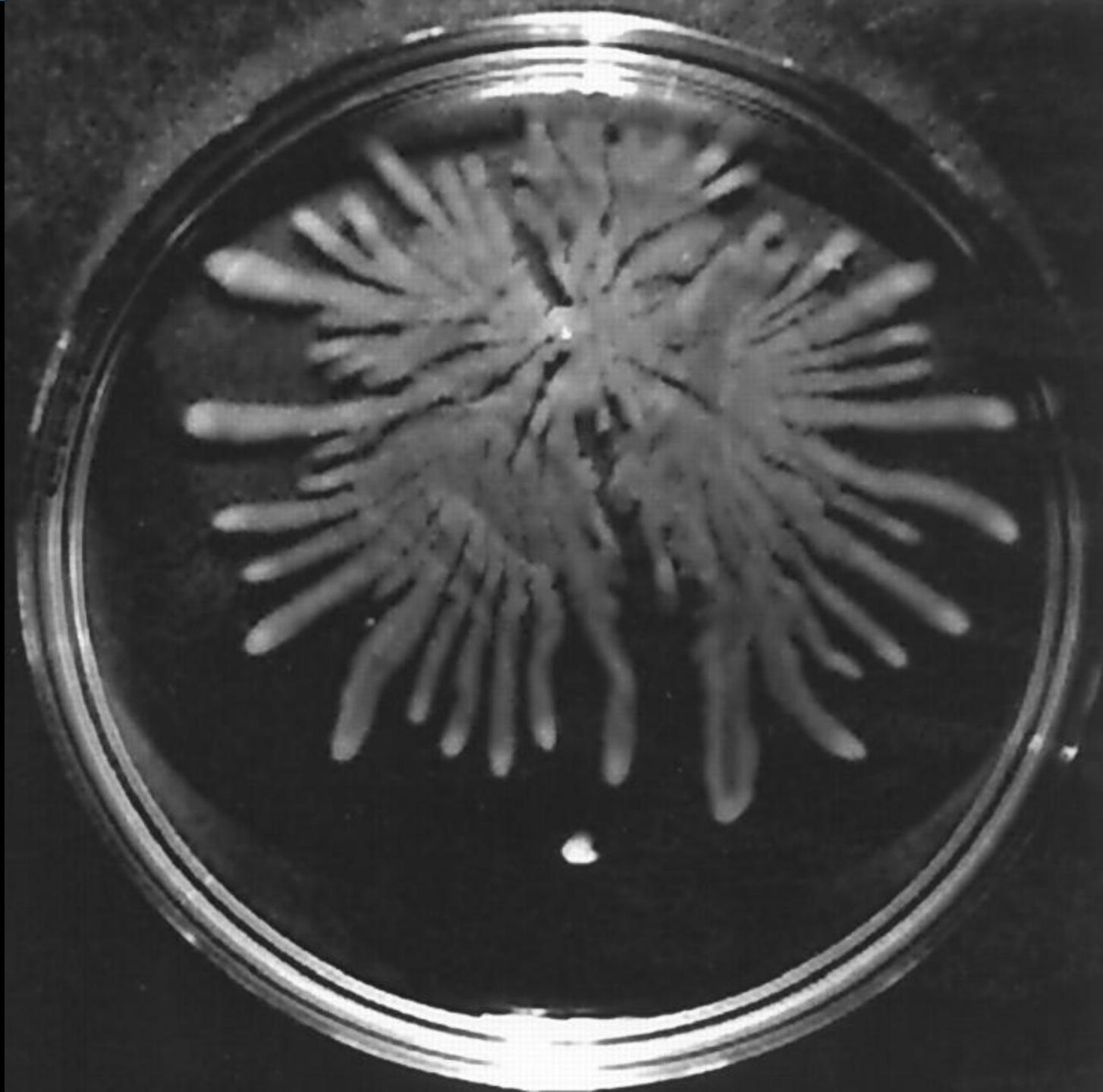


Fig. 1. Principe de l'expression du Quorum sensing au cours de la croissance bactérienne.



Swarming motility is modulated by expression of the putative xenosiderophore transporter SppR-SppABCD in *Pseudomonas aeruginosa* PA14

Daniel Pletzer  · Yvonne Braun · Helge Weingart

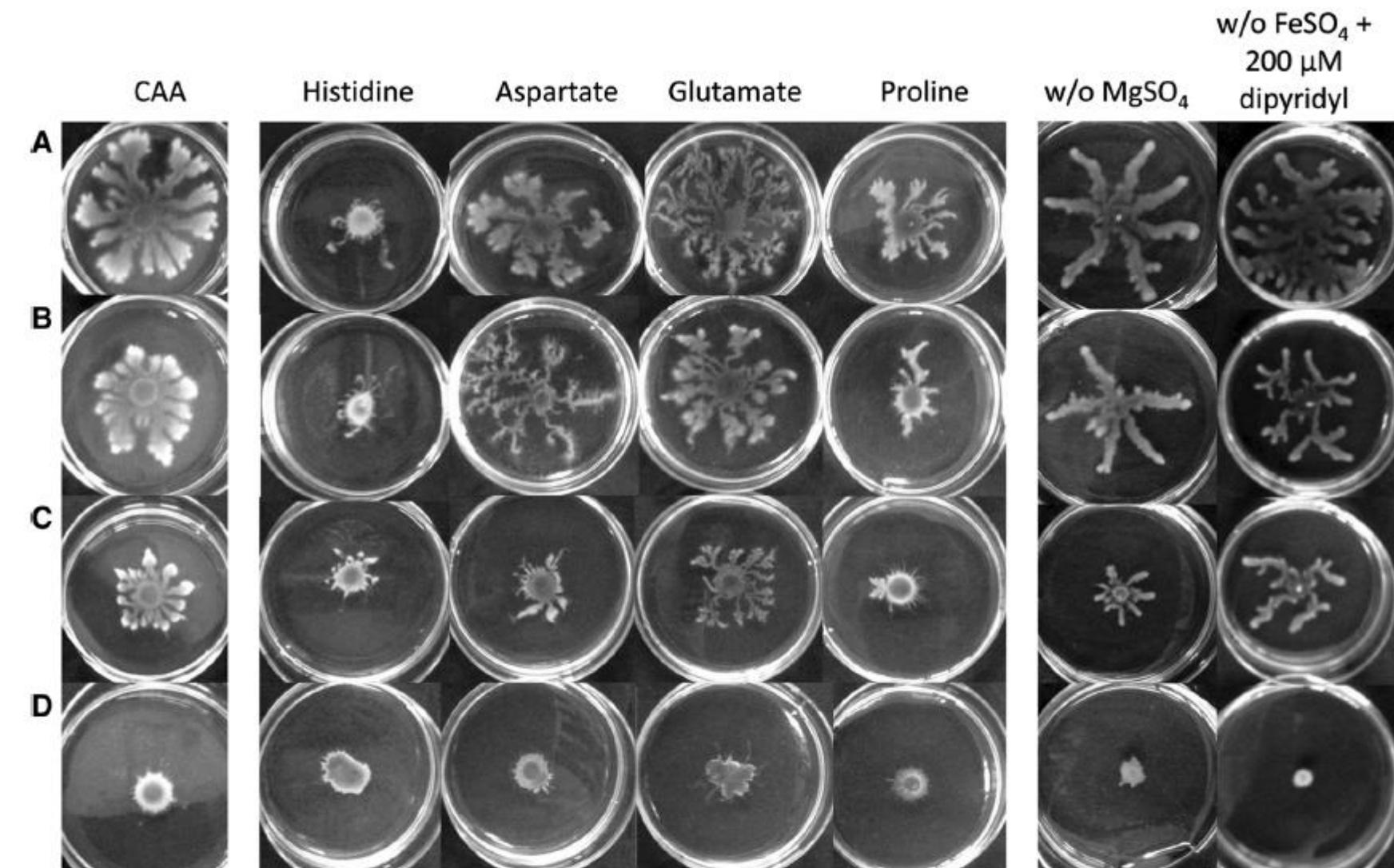


Fig. 2 Swarming pattern of *P. aeruginosa* strains. Bacteria were grown on agar plates containing various nitrogen sources and on plates depleted of a magnesium or iron source. **a** PA14

wild type; **b** PA14 overexpressing the TonB-dependent transporter SppR; **c** PA14 overexpressing the ABC transporter SppABCD; **d** PA14 overexpressing the *sppR-sppABCD* operon

Épidémiologie

Les infections à *P. aeruginosa*

- Bactérie opportuniste
- 3 types de patients particulièrement exposés :
 - patients ventilés
 - agranulocytaires
 - personnes atteintes de mucoviscidose
- ...
- dispositifs urinaires
- site opératoire
- (porteurs de lentilles de contact)

Pneumopathies de réanimation

- *P. aeruginosa* : 1^{er} ou 2^{ème} pathogène
- Facteurs de risque : études parfois contradictoires
 - BPCO
 - ventilation > 7 jours
 - antibiothérapie préalable
- Urgence thérapeutique :
 - survie liée au délai d'antibiothérapie adéquate

ÉTUDES ET ENQUÊTES
SURVEILLANCE
DES INFECTIONS NOSOCOMIALES
EN RÉANIMATION ADULTE

Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2017

Patients infectés / Infections

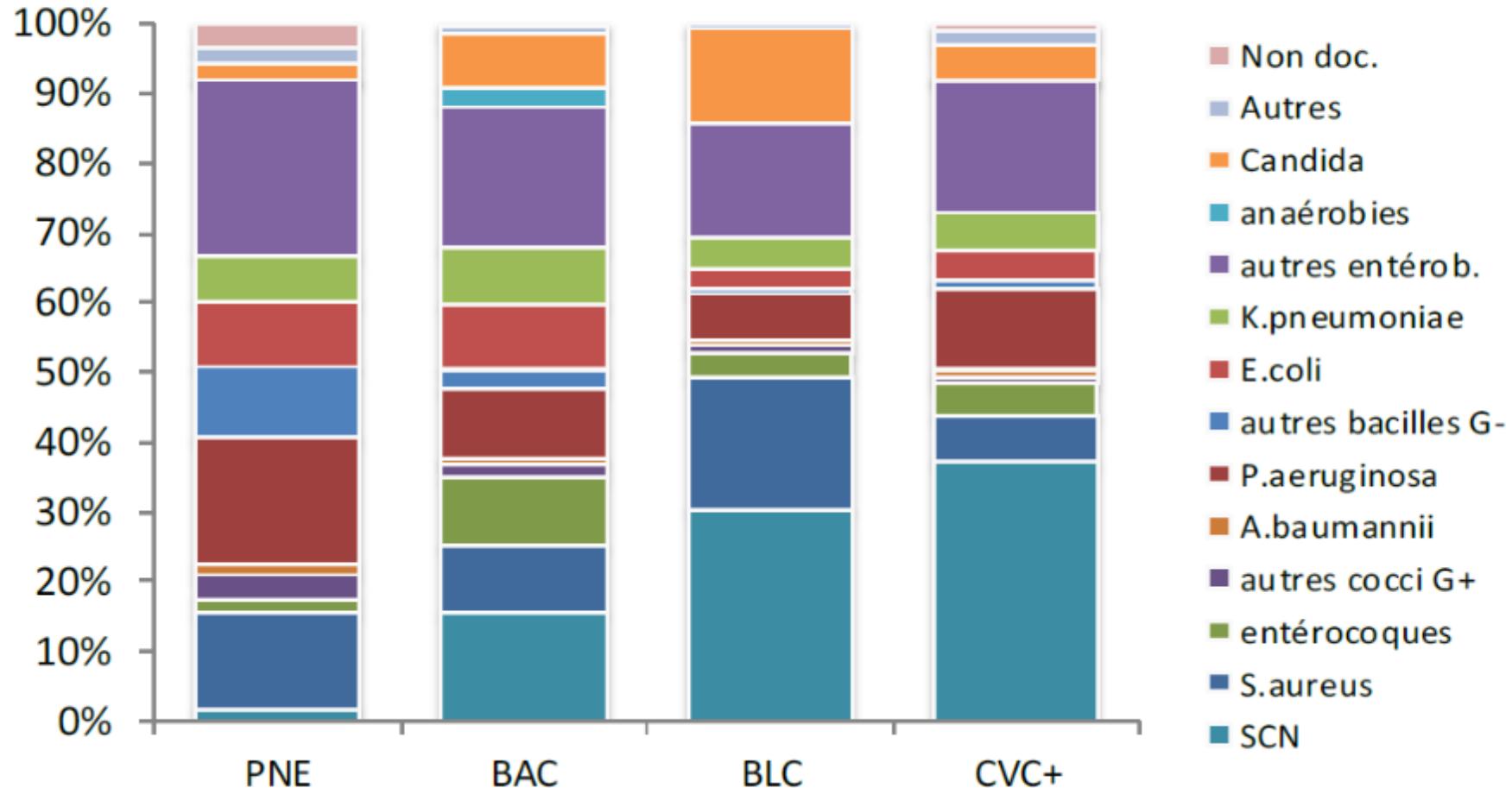
Patients surveillés (n =68 581)	Patients infectés		Infections	
	n	%	n	%
Pneumopathie	5 303	7,7	6 310	65,5
ILC	273	0,4	287	3,0
BLC	222	0,3	228	2,4
Bactériémie	2 429	3,5	2 804	29,1
Total	6 849	10,0	9 629	100,0

En partenariat avec :


CPIAS
Auvergne-Rhône-Alpes

Les **délais d'apparition** (médiane) par rapport à l'admission en réanimation sont de 8 j pour les pneumopathies, 11 j pour les bactériémies (toutes origines confondues) et 14 j pour les BLC. Ces délais exprimés par rapport au début de l'exposition au dispositif invasif sont en médiane de 8 j pour les pneumopathies associées à l'intubation et 13 j pour les bactériémies liées au CVC.

Répartition des micro-organismes selon les différents sites surveillés



PNE : pneumopathies ;
BAC : bactériémies ;
BLC : bactériémies liées au CVC ; CVC+ : cultures de CVC positives (COL, ILC ou BLC)

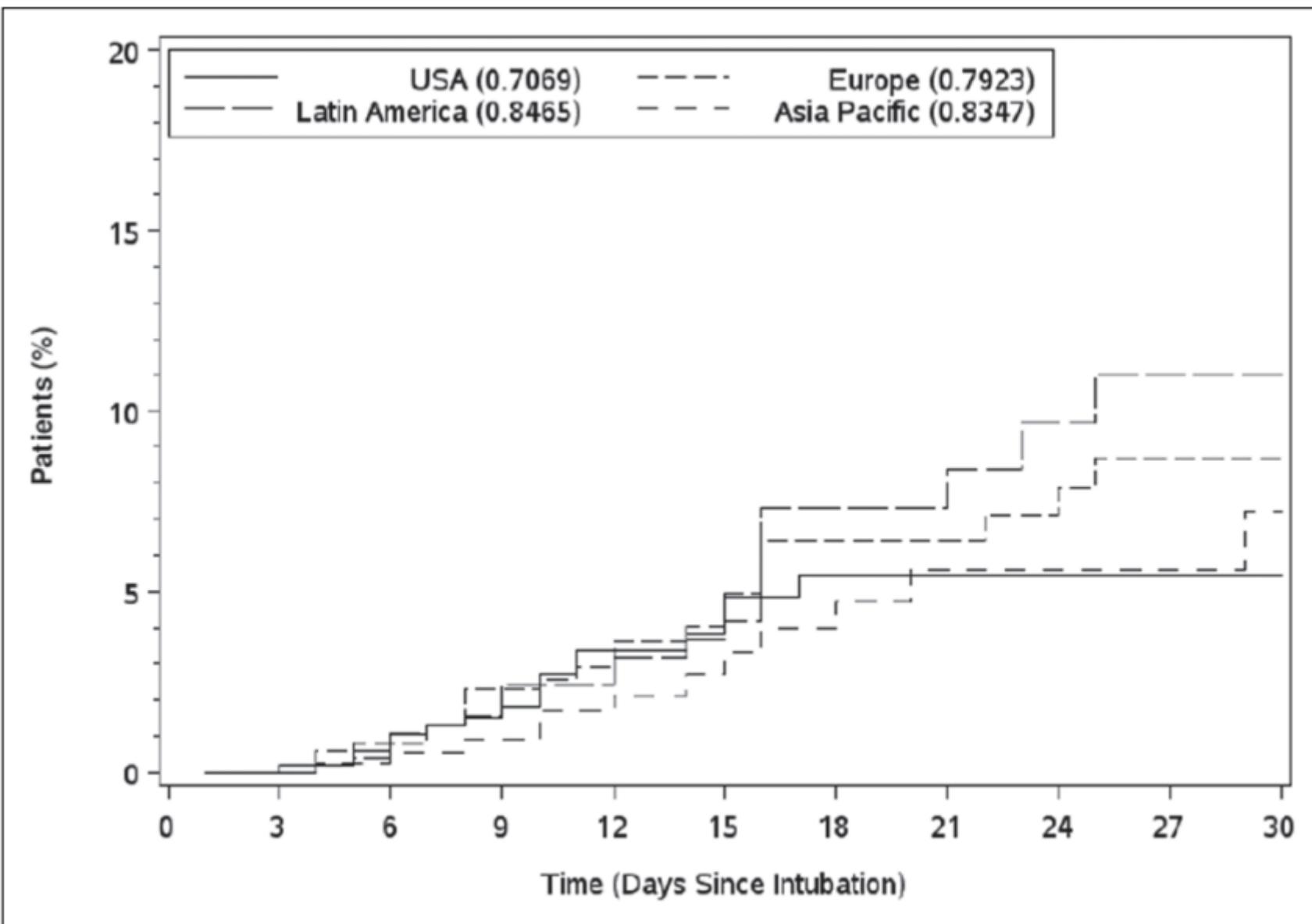
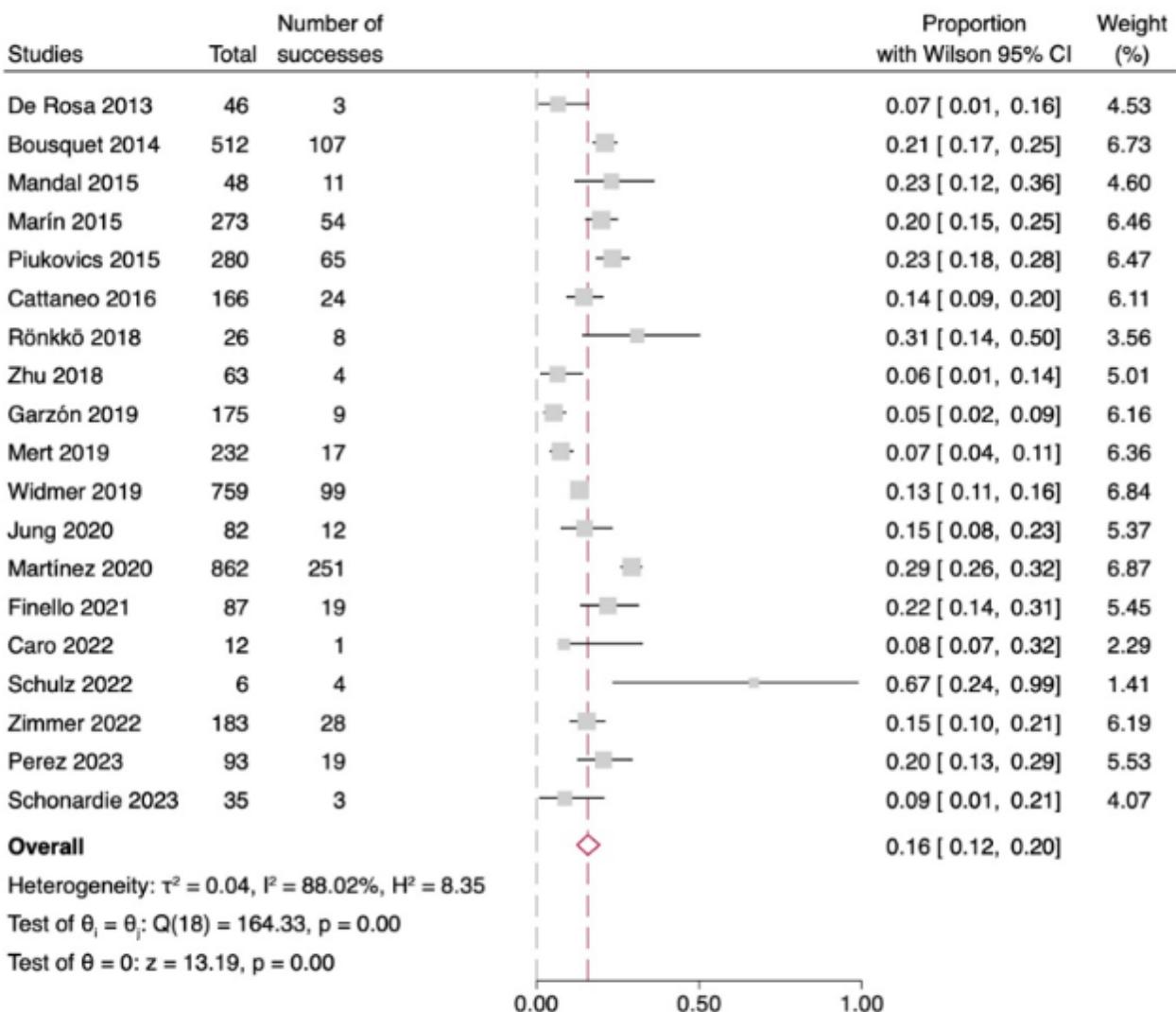


Figure 3. Prevalence of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*.

Microbiological characterization of bacteremia in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis

Alvarez Franklin Correa , Paola Guasti, Luis Fuenmayor-González , Harold Alexander-León , Yunqi Yu Liu , Johana Elizabeth Salgado-Apunte , Jorge González Grijalva , Hernan Sánchez , Nayely García-Méndez  and María Fernanda García-Aguilera 

Supplementary Fig 23. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa*.



Random-effects REML model



Hakan Erdem^{1,2*}, Esra Kocoglu³, Handan Ankarali⁴, Rehab El-Sokkary⁵,
 Atousa Hakamifard^{1,6}, Ridvan Karaali¹, Sholpan Kulzhanova¹, Amani El-Kholy¹,
 Hamed Azhdari Tehrani¹, Reham Khedr¹, Ayse Kaya-Kalem¹, Nenad Pandak³,
 Meliha Cagla-Sommezler¹, Sumeyya Nizamuddin¹, Hande Berk-Cam¹, Rahmet Cumur¹,
 Jahan Ali Elkholby¹, Ferzan Ulopis¹, Andrea Mariano¹, Roman Stebel¹, Balint Gergely Szabo⁷,
 Maya Belitova⁸, Elias Fadel¹, Tarkan Yetisigit⁸, Yasemin Cag^{2,9}, Sevil Alkan²,
 Bircan Kayaaslan¹⁰, Serkan Onici¹⁰, Mehmet Ozdemir¹⁰, Mesut Yilmaz¹⁰,
 Arzu Cenner Isik¹¹, Dilshah Basko¹¹, Gulden Sincan¹¹, Antonio Cascio¹², Safak Ozer-Balci¹¹,
 Nesibe Korkmaz¹¹, Rezaul Karim Ripon¹¹, Salma Abbas¹¹, Irina Magdalena Dumitru¹¹,
 Gulden Eser-Karlidag^{13,14}, Masaumihano Lanzalame¹¹, Abdur Rafey¹⁵, Aun Razai¹⁵,
 Oguz Resat Sipahi¹², Ilad Alavi Darazam¹⁶, Umran Elbahr¹⁶, Ikkur Erdem¹⁷, Pinar Ergen¹⁸,
 Cemil Bili^{18,19}, Hulya Caskurlu¹⁹, Aysegul Erdem¹⁹, Mateja Jankovic Makek¹¹,
 Mustafa Altindis¹⁹, Botond Lakatos¹⁹, Catalina Mihaela Luca¹⁹, Esmeray Mutlu Yilmaz^{19,20},
 Emmanuel Nsurebu²¹, Rumeyza Cakmak²², Fatma Simaret²³

Prospective analysis of febrile neutropenia patients with bacteraemia: the results of an international ID-IRI study

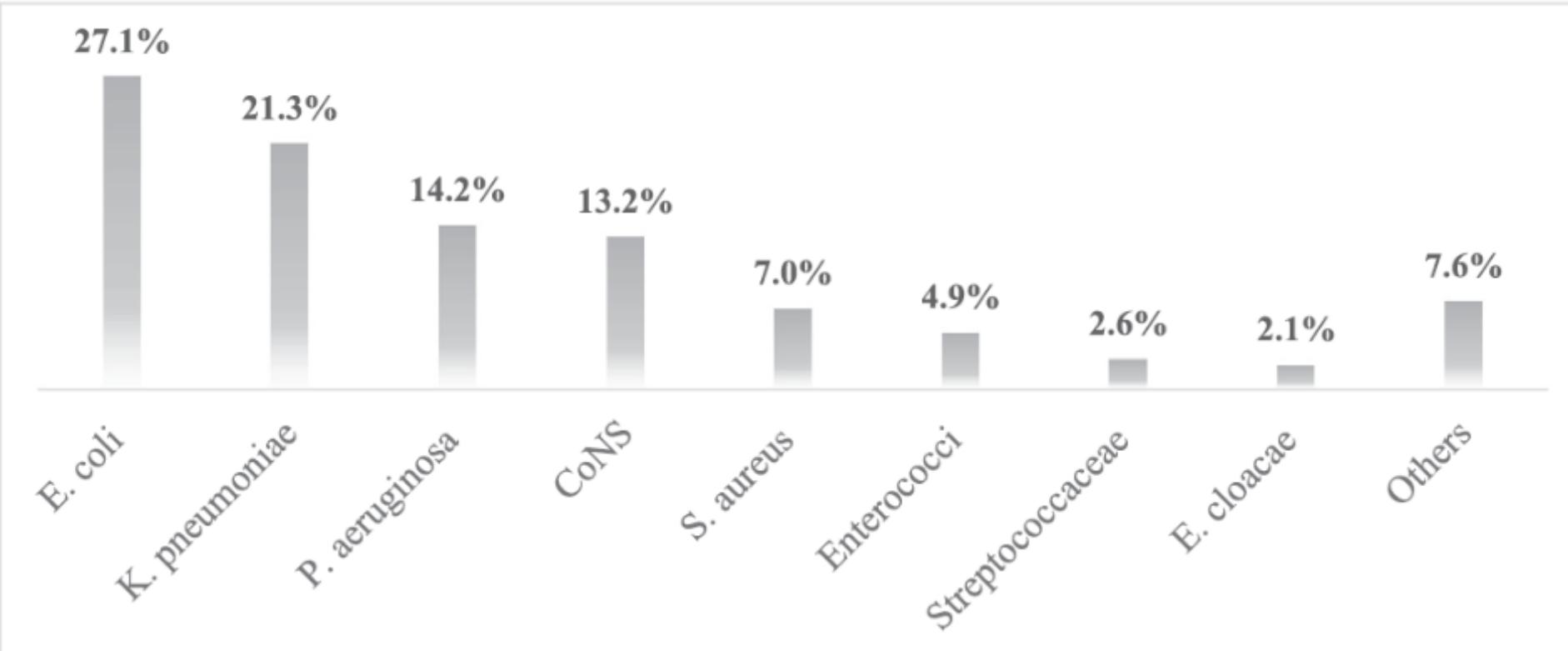


Figure 3. Bloodborne pathogens in the study. CoNS, coagulase negative staphylococci.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study

C. Triffault-Fillit^{1,2,*}, T. Ferry^{1,2,7}, F. Laurent^{1,3,7}, P. Pradat⁴, C. Dupieux^{1,3,7},
A. Conrad^{1,2,7}, A. Becker^{1,2}, S. Lustig^{1,5,7}, M.H. Fessy^{1,6,7}, C. Chidiac^{1,2,7},
F. Valour^{1,2,7} for the Lyon BJI Study Group⁸

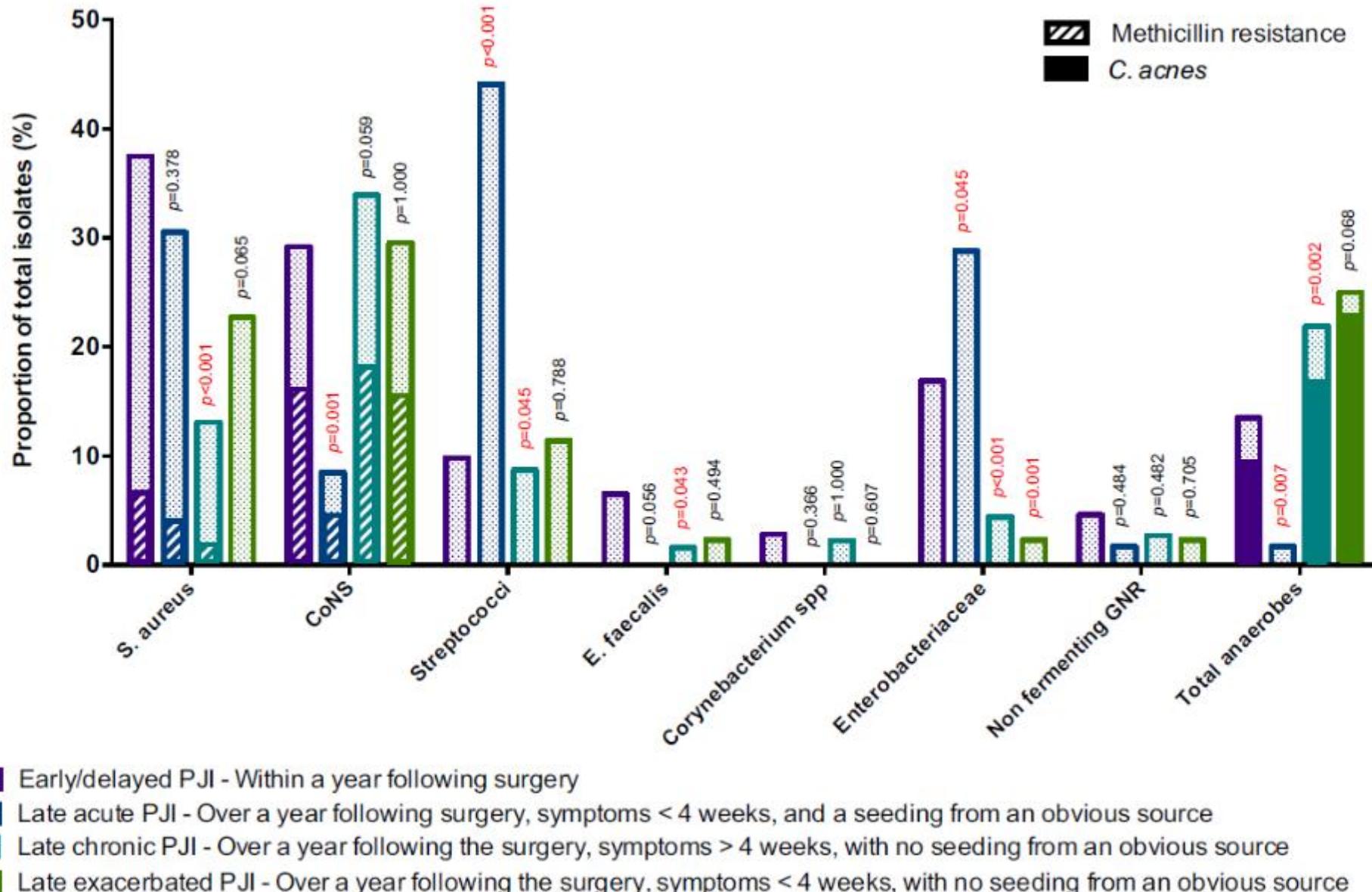


Fig. 1. Microbiological etiology of PJI according time to occurrence, and comparison between early and late infections. PJI : Prosthetic joint infection, CoNS : Coagulase negative staphylococci, GNR : Gram negative rods, ND : non documented.

Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France

A. Malmartel¹ • C. Ghasarossian¹

Eur J Clin Microbiol Infect Dis

Table 2 Bacterial resistance in urinary tract infections

	Bacterial isolates, <i>n</i> (%)	Bacterial resistance, <i>n</i> (%)				
		Ofloxacin	Cefixime	Co-trimoxazole	Nitrofurantoin	Fosfomycin
<i>Escherichia coli</i>	825 (73)	143 (17)	46 (6)	194 (24)	18 (2)	10 (1)
<i>Enterococcus</i> spp.	74 (6.6)	5 (7)	5 (7)	69 (93)	8 (11)	2 (3)
<i>Klebsiella</i> spp.	63 (5.6)	3 (5)	2 (3)	8 (13)	23 (37)	25 (40)
<i>Proteus</i> spp.	39 (3.5)	1 (3)	0	9 (23)	35 (90)	12 (31)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	19 (1.7)	5 (26)	0	0	0	19 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (1.2)	7 (54)	0	0	0	3 (23)
<i>Streptococcus</i> B	21 (1.9)	5 (24)	0	1 (5)	0	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	18 (1.6)	4 (22)	2 (1)	18 (100)	0	0
Other Enterobacteriaceae	51 (4.5)	8 (16)	25 (49)	7 (14)	14 (27)	5 (10)
Other bacteria	2 (0.2)	0	0	0	0	0
All		181 (16)	80 (7)	303 (27)	98 (9)	76 (7)

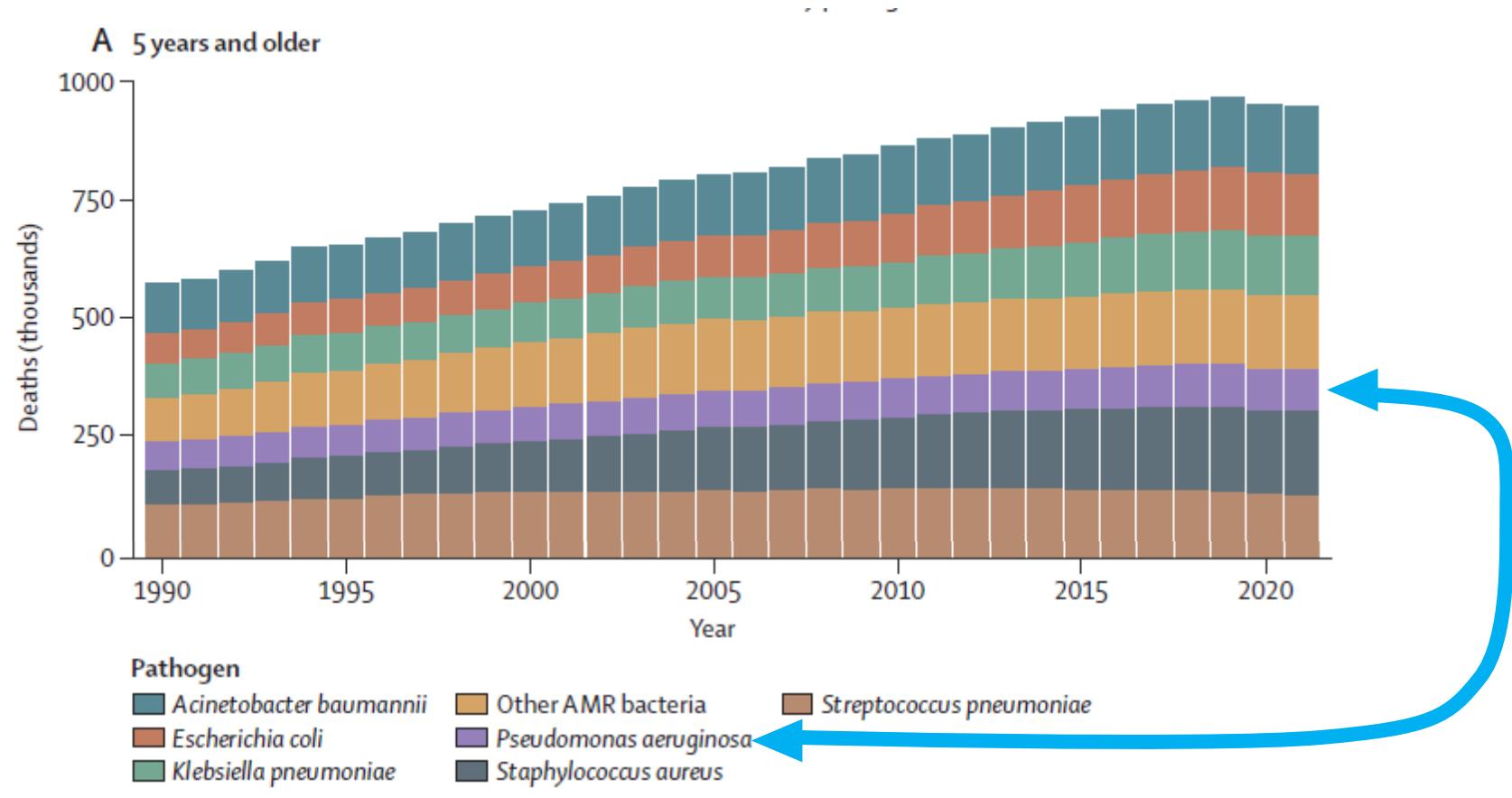
Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050

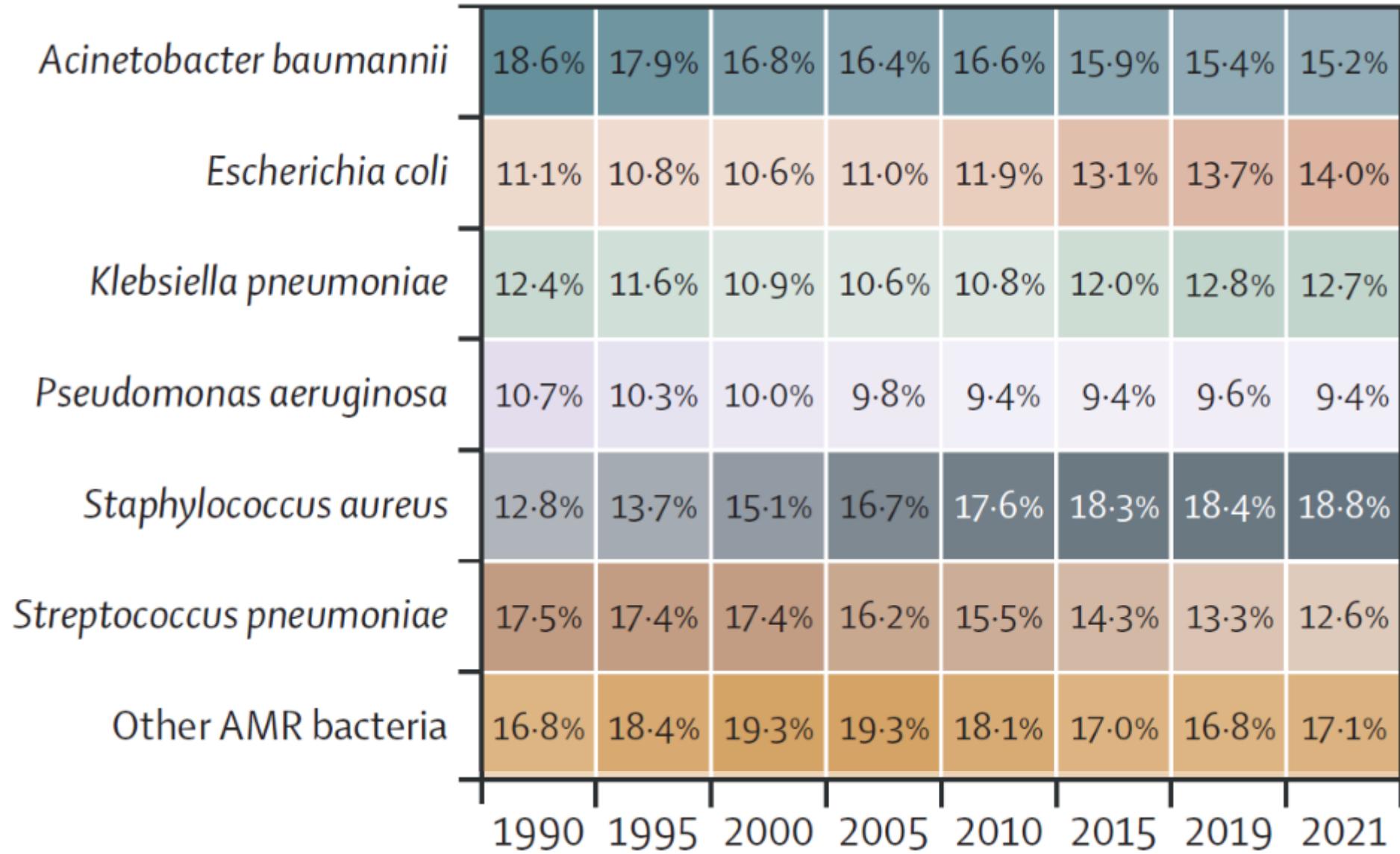


GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators*



Deaths per pathogens





Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis



Antimicrobial Resistance Collaborators*

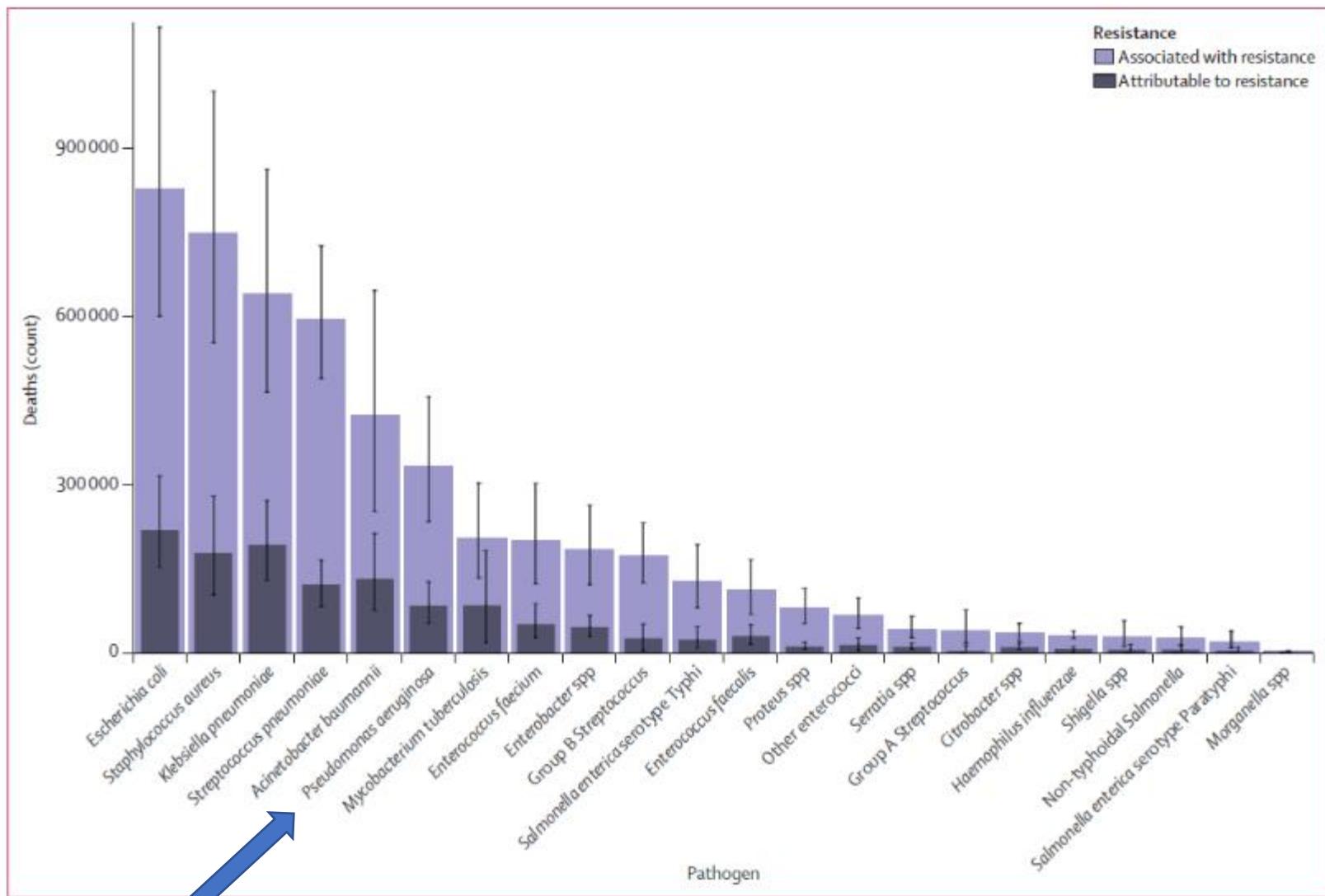
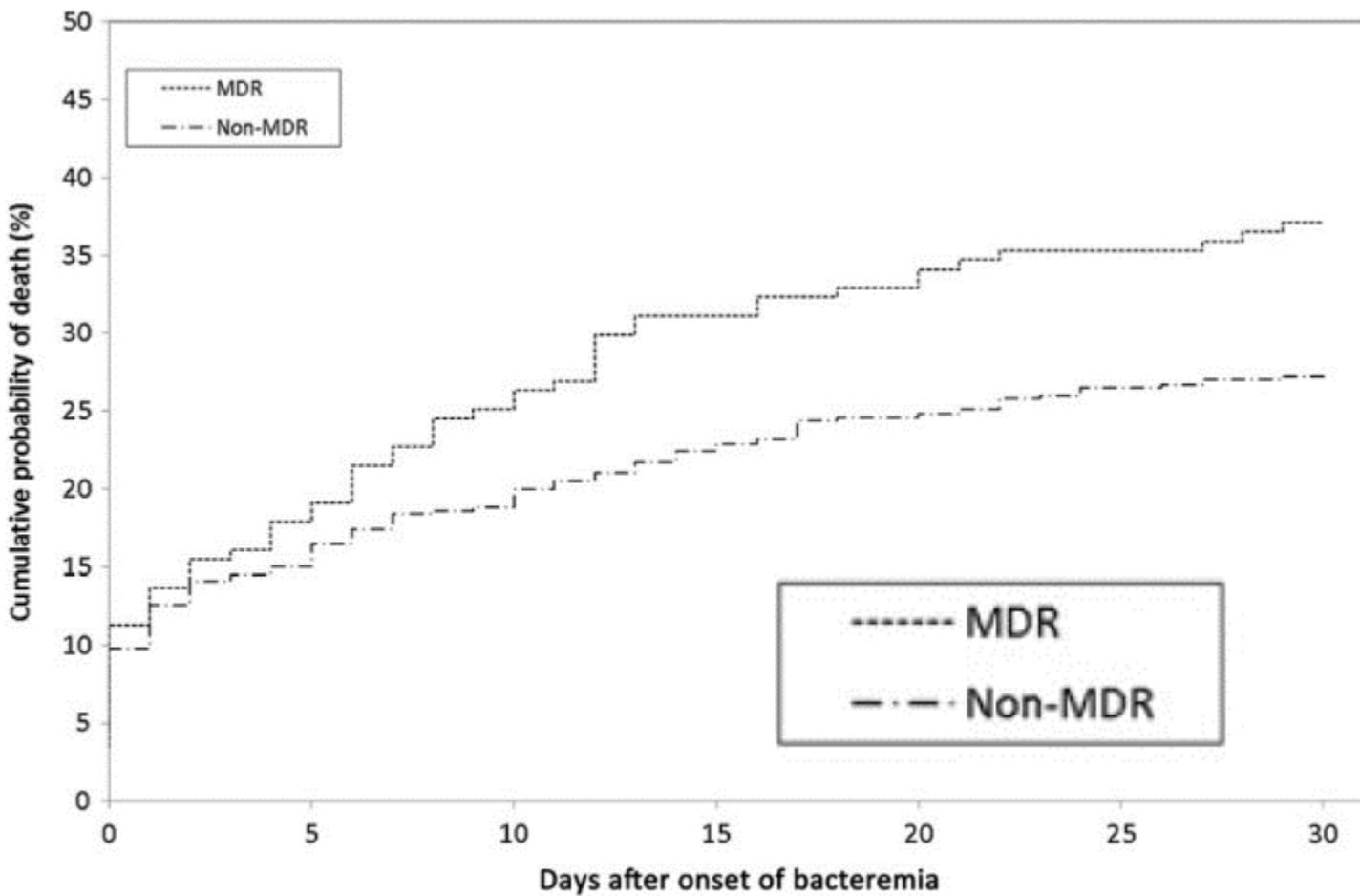


Figure 4: Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, 2019
Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals.

Influence of Virulence Genotype and Resistance Profile in the Mortality of *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections

Carmen Peña,¹ Gabriel Cabot,² Silvia Gómez-Zorrilla,¹ Laura Zamorano,² Alain Ocampo-Sosa,³ Javier Murillas,² Benito Almirante,⁴ Virginia Pomar,⁵ Manuela Aguilar,⁶ Ana Granados,⁷ Esther Calbo,⁸ Jesús Rodríguez-Baño,⁹ Fernando Rodríguez-López,¹⁰ Fe Tubau,¹ Luis Martínez-Martínez,^{3,11} and Antonio Oliver²; for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)



No. at risk per day	day 0	day 5	day 10	day 15	day 20	day 30
Non-MDR	422	359	339	324	315	307
MDR	168	138	125	115	112	108

Results from a 13-Year Prospective
Cohort Study Show Increased Mortality
Associated with Bloodstream Infections
Caused by *Pseudomonas aeruginosa*
Compared to Other Bacteria

Joshua T. Thaden,^a Lawrence P. Park,^a Stacey A. Maskarinec,^a Felicia Ruffin,^a
Vance G. Fowler, Jr.,^a David van Dulm^b

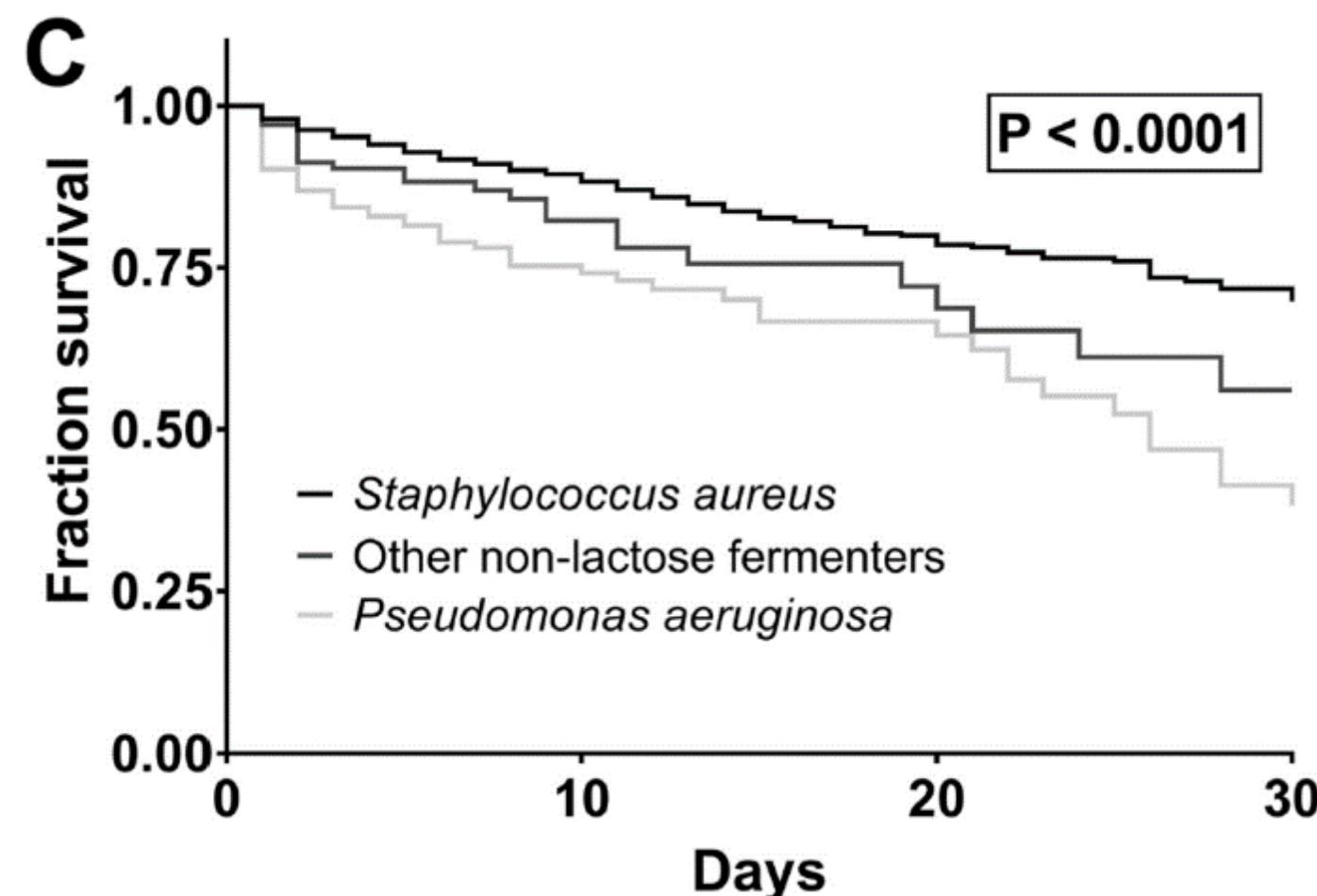


Tableau 44 . Létalité (% et délai médian en jours) associée aux bactériémies nosocomiales selon les germes isolés

	Létalité à J7	Létalité à J30	délai
<u>Pseudomonas aeruginosa (n=90)</u>	23	32	3
Levures et autres champ. (n=49)	22	32	6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=31)	19	19	6
<i>Escherichia coli</i> (n=268)	16	22	3
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=360)	15	28	5
méticilline-R (n=150)	21*	38*	
méticilline-S (n=210)	11*	21*	
autres entérobactéries (n=220)	12	22	6
C3G**-R (n=46)	17	35*	
C3G-S (n=174)	11	19*	
<i>staph. coag. négative</i> (n=178)	5	14	12
méticilline-R (n=120)	5	16	
méticilline-S (n=58)	7	10	
<i>Enterococcus</i> spp. (n=62)	3	21	13

Données
GERPB 1998

Tableau 45 . risque relatif (RR) de létalité selon les germes isolés (référence : staphylocoques à coagulase négative)

	RR	Intervalle de confiance
<u>Pseudomonas aeruginosa (n=90)</u>	4,6	[2,2-9,7]
Levures et autres champ. (n=49)	4,4	[2,0-10,1]
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=31)	3,8	[1,5-10,0]
<i>Escherichia coli</i> (n=268)	3,1	[1,6-6,2]
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=360)	3,0	[1,5-5,9]
méticilline-R (n=150)	4,1	[2,0-8,3]
méticilline-S (n=210)	2,2	[1,0-4,6]
autres entérobactéries (n=220)	2,4	[1,2-5,0]

Données
GERPB 1998

La mucoviscidose

- Colonisation monoclonale par *Pa* presque inévitable
- Précédée d'infections polyclonales répétées
- Souche mucoïde
- Tournant évolutif de la maladie :
 - augmentation de fréquence des exacerbations
 - dégradation des paramètres ventilatoires
- Multirésistance

Antibiotiques anti-*Pseudomonas*

Résistances naturelles et acquises

P. aeruginosa et les antibiotiques

- Résistances naturelles majeures
 - kanamycine
 - cyclines
 - cotrimoxazole
 - glycopeptides
 - macrolides
 - péni G, A, M
 - C1G, C2G, certaines C3G
 - ertapénème
- Acquisition de résistance
 - mutations
 - plasmides
 - intégrons

Mécanismes de résistance

- Modification de cible : chromosomique
- Modification de l'antibiotique :
 - chromosomique : phénotype
 - sauvage : production d'un enzyme
 - acquis : par dérépression de la synthèse de l'enzyme
 - plasmidique : phénotype acquis
- Efflux
- Imperméabilité
 - porine majoritaire : 10^3 - 10^4 moins permissive qu'*E.coli*
- Organisation de la communauté bactérienne : biofilm (multifactoriel)

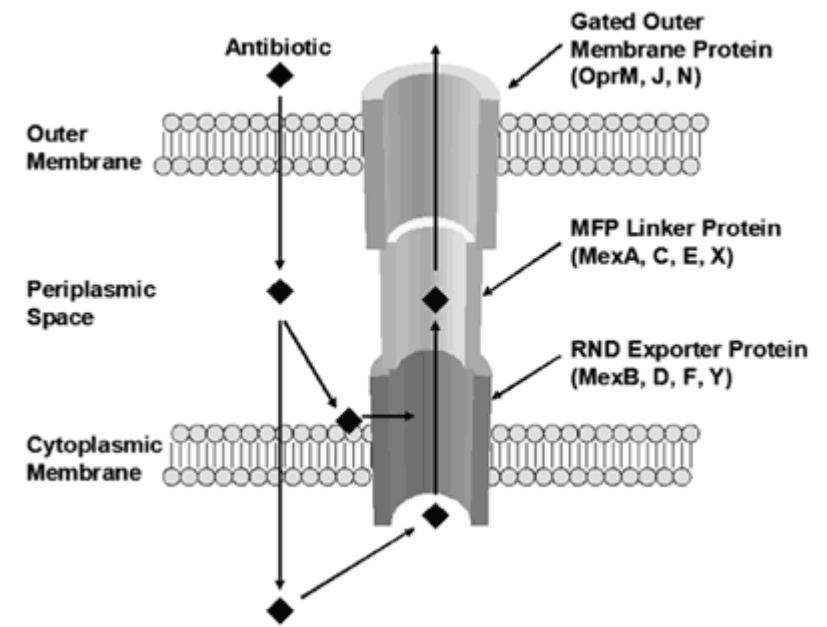
Base de la multirésistance

- Efflux à large spectre

TABLE 4. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM

Transporter	Linker	Channel	Substrates
MexB	MexA	OprM	Quinolones, macrolides, tetracyclines, lincomycin, chloramphenicol, novobiocin, β -lactams except imipenem
MexD	MexC	OprJ	Quinolones, macrolides, tetracyclines, lincomycin, chloramphenicol, novobiocin, penicillins except carbenicillin and sulbenicillin, cephalosporins except ceftazidime, flomoxef, meropenem, S-4661
MexY	MexX	OprM	Quinolones, macrolides, tetracyclines, lincomycin, chloramphenicol, aminoglycosides, penicillins except carbenicillin and sulbenicillin, cephalosporins except cefsulodin and ceftazidime, meropenem, S-4661

Masuda AAC 2000



Relation prescription- résistance

Table 2. Univariate analysis of therapies, including ceftazidime, piperacillin, imipenem, ciprofloxacin, and aminoglycosides, as risk factors for antibiotic-specific resistance in 267 bacteremic strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Antipseudomonal agent, included in previous therapy	Resistance of the bacteremic strain to this agent		OR (95% CI)	<i>P</i>
	Yes (cases)	No (controls)		
Ceftazidime				
Yes	3	6	—	
No	13	246	11.4 (1.6–64.7)	.008
Piperacillin^a				
Yes	3	6	—	
No	26	231	4.4 (0.67–22.1)	.06
Imipenem^a				
Yes	11	26	—	
No	30	186	2.7 (1.1–6.5)	.02
Ciprofloxacin				
Yes	0	9	—	
No	15	243	0.0 (0.0–0.1)	1.0
Aminoglycoside				
Yes	6	26	—	
No	37	198	1.2 (0.39–3.4)	.61

^a One isolate was not tested against piperacillin, and 15 were not tested against imipenem.

Table 3. Multivariate association, averaged across antipseudomonal agents, of previous exposure to an agent, and resistance to that same agent in 267 bacteremic strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Characteristic	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
Previous monotherapy with the agent	2.6 (1.3–4.8)	.006
Previous combination therapy including the agent	1.8 (0.66–5.6)	.34
Severe sepsis or septic shock	1.6 (0.94–2.6)	.08

E. Boffi El Amari, CID 1997
 267 bactériémies à PA
 ★ prescriptions < 1 mois

Relation prescription-résistance

Carmeli, AAC 1999

- 271 infections à PA; apparition de résistance dans 10,2% des cas
- Risque relatif de résistance au même antibiotique :
 - ttt par ciprofloxacine : 9,2
 - ttt par imipénème : 44
 - ttt par pipéracilline : 5,1
 - ttt par ceftazidime : 0,7

Relation prescription-résistance

Carmeli, AAC 1999

271 infections à PA; apparition de résistance dans 10,2% des cas

TABLE 2. Multivariable Cox hazard models for the emergence of resistance to any of the four study drugs^a

Antibiotic	Events (no./total Rx)	Multivariable model	
		HR (95% CI)	P value
Aminoglycosides	13/77	0.8 (0.4–2.0)	0.8
Ceftazidime	10/125	0.7 (0.3–1.7)	0.4
Ciprofloxacin	12/98	0.8 (0.3–2.0)	0.6
Imipenem	11/37	2.8 (1.2–6.6)	0.02
Piperacillin	9/91	1.7 (0.7–4.1)	0.3

^a Rx, treatment; CI, confidence interval; NI, not included.

Relation prescription-résistance

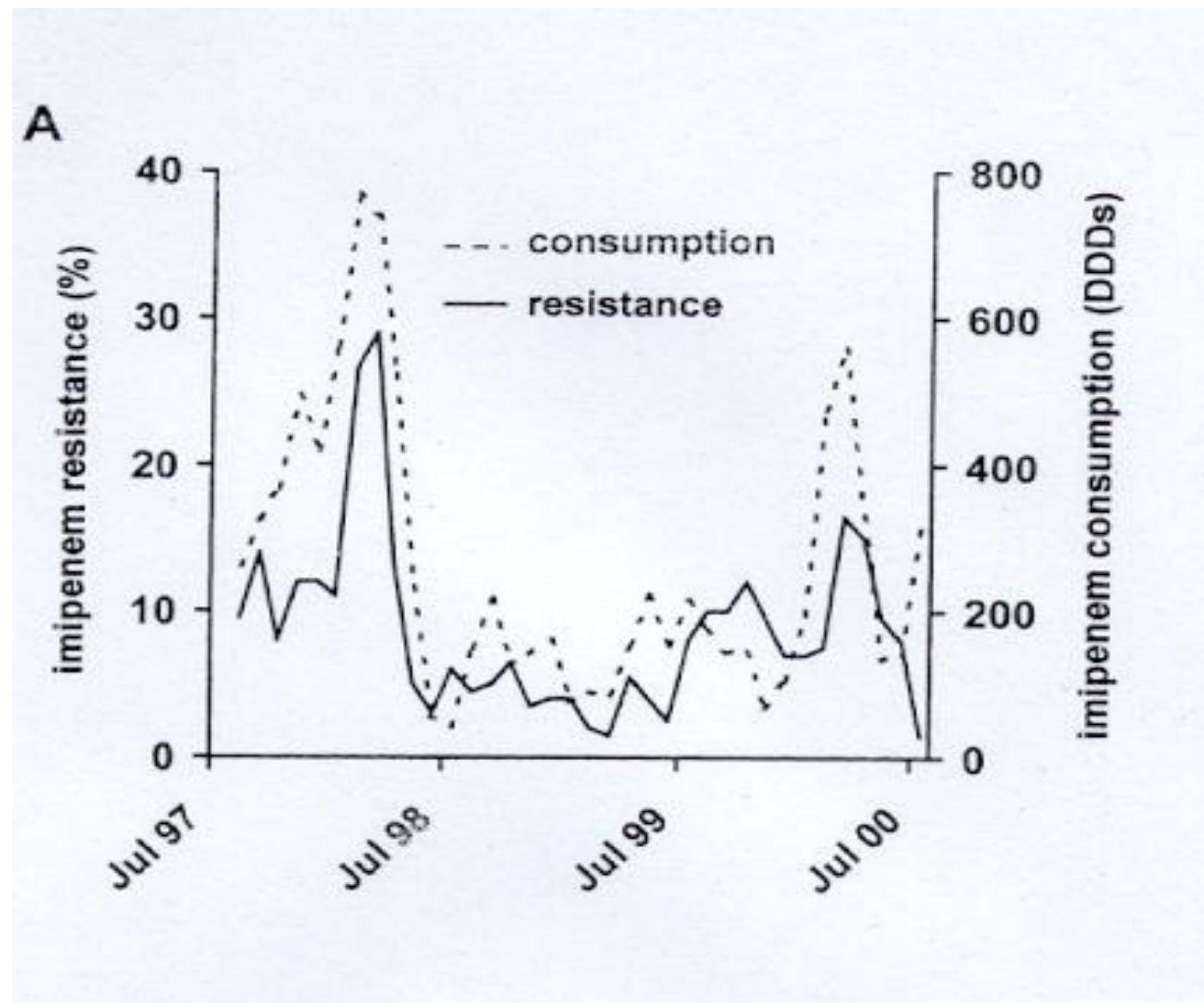
Harris, AAC 2002

TABLE 1. Bivariate risk factors for the isolation of *P. aeruginosa* resistant to piperacillin-tazobactam^a

Variable	Value or no. (%) for:		<i>P</i> value	OR
	Controls ^b	Cases ^c		
Variables related to hospitalization				
Time at risk (days) ^d	10.2	22.9	<0.0001	1.04
ICU stay	441 (38.8)	136 (76)	<0.0001	4.98
Surgery	162 (14.3)	27 (15.1)	0.77	
No. of admissions past year	0.54	1.12	<0.0001	1.30
Transfer	149 (13.1)	51 (28.5)	<0.0001	2.64
Antibiotics ^f				
<i>Prescription dans les 15 jours précédents</i>	Imipenem	25 (2.2)	26 (14.5)	<0.0001
	Piperacillin-tazobactam	129 (11.4)	94 (52.5)	<0.0001
	Ampicillin-sulbactam	82 (7.2)	21 (11.7)	0.0367
	Vancomycin	126 (11.1)	68 (38)	<0.0001
	Ceph 1	387 (34.1)	26 (14.5)	<0.0001
	Ceph 2	81 (7.1)	12 (6.7)	0.84
	Ceph 3 ^e	108 (9.5)	44 (24.6)	0.0011
	Macrolide	37 (3.3)	17 (9.5)	<0.0001
	Aminoglycosides	187 (16.5)	79 (44.1)	<0.0001
	Quinolones	202 (17.8)	57 (31.8)	<0.0001

Relation prescription-résistance

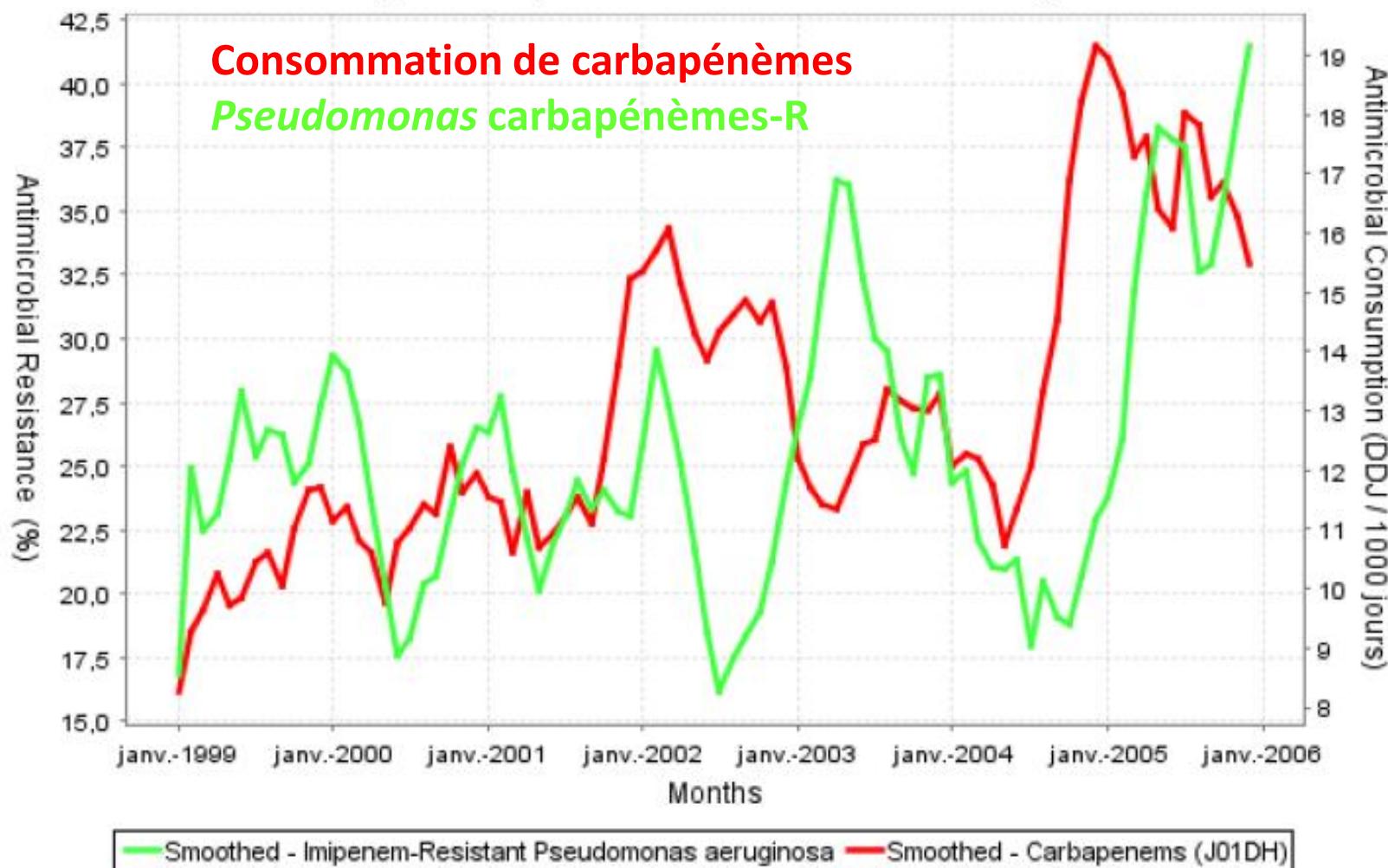
Lepper AAC 2002



Hopital d'Ulm (600 lits)

Consumption: Carbapenems (J01DH)

Microorganism: Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*



Aminosides

P. aeruginosa et les aminosides

- Phénotype sauvage :
 - sensible à tous les AG sauf la kanamycine
 - Imperméabilité intrinsèque
- Mécanisme de résistance acquis :
 - inactivation enzymatique
 - efflux
 - modification de cible : pas chez PA

 : retrouvé chez PA

Résistance enzymatique (acquise) aux aminosides

	Phosphotransférase		Nucléotidyltransférase		Acétyltransférase			
	3'	2''	2''	4'	3	2'	6' I	6' II
Gentamycine	 S	R	R	 S	R	R	S	R
Tobramycine	S	I	R	R	R	I	R	R
Amikacine	I	S	S	R	S	S	R	S
Nétilmycine	S	R	S	S	I	R	R	R

Qu'attend-on d'un aminoside ?

1) Synergie d'association

- pipéracilline-amikacine
- imipénème-amikacine
- imipénème-isépamycine
- céftazidime-tobramycine

= Atteindre une vitesse de bactéricidie supérieure à celle de l'autre antibiotique seul

2) Limiter l'apparition de mutants

Synergie : Cappelletty AAC 1995

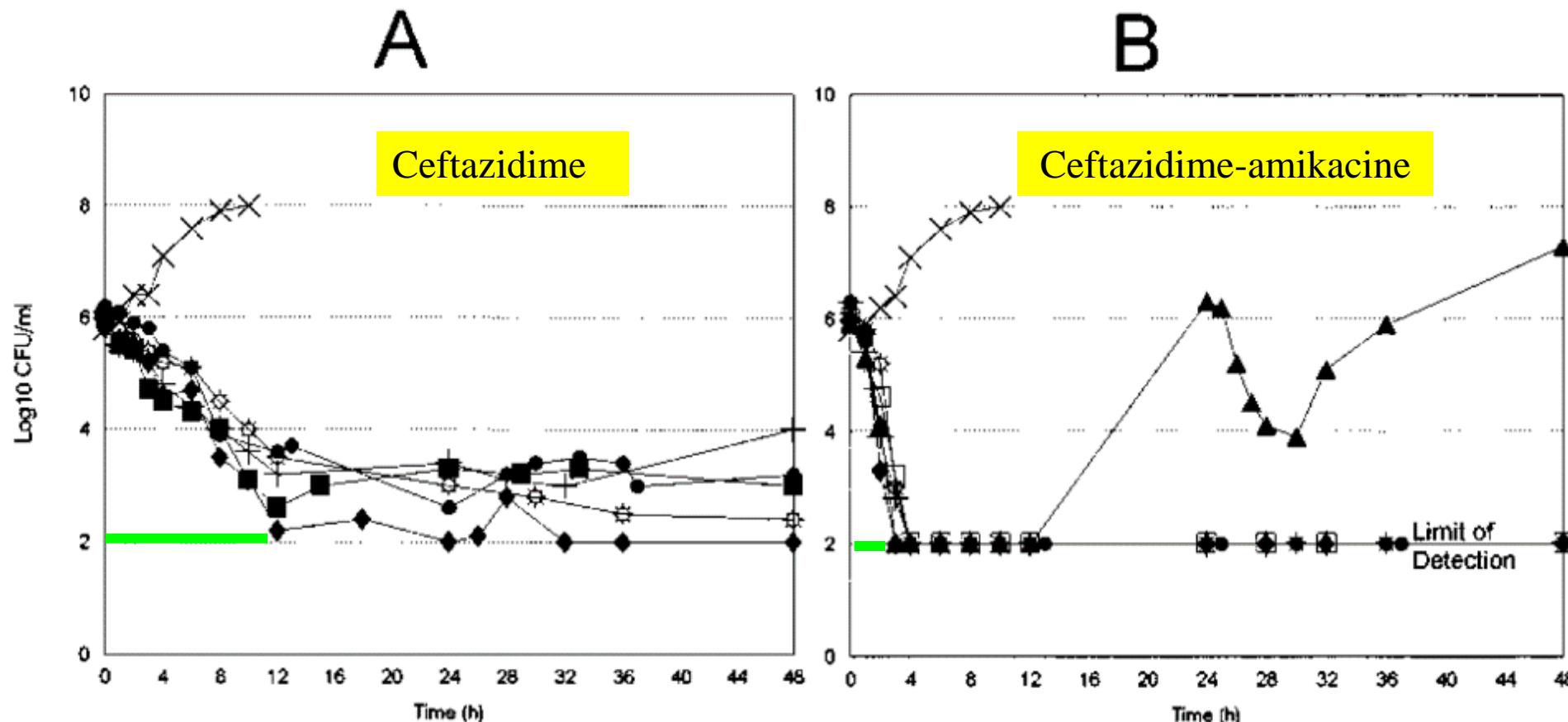
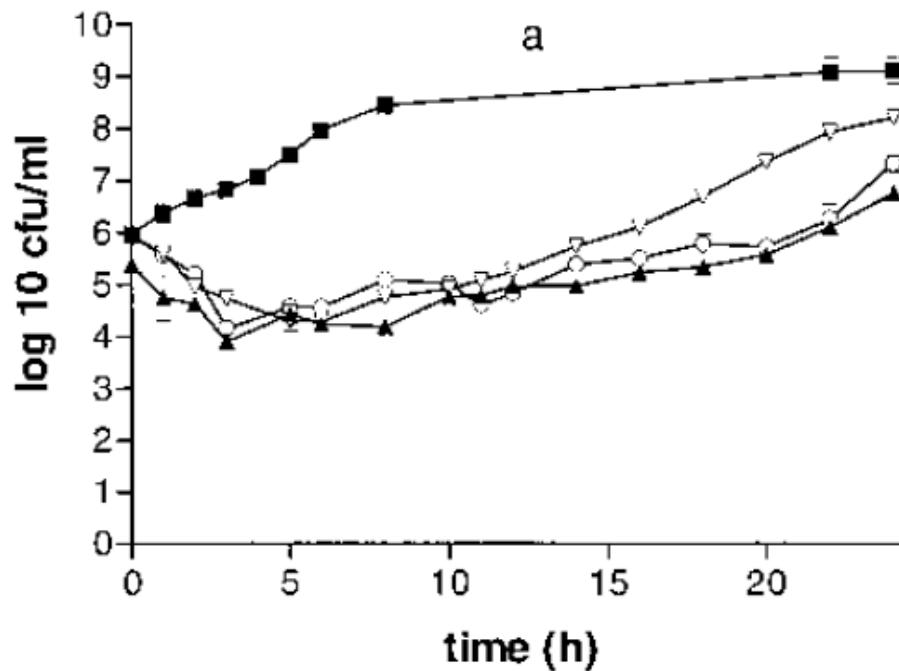


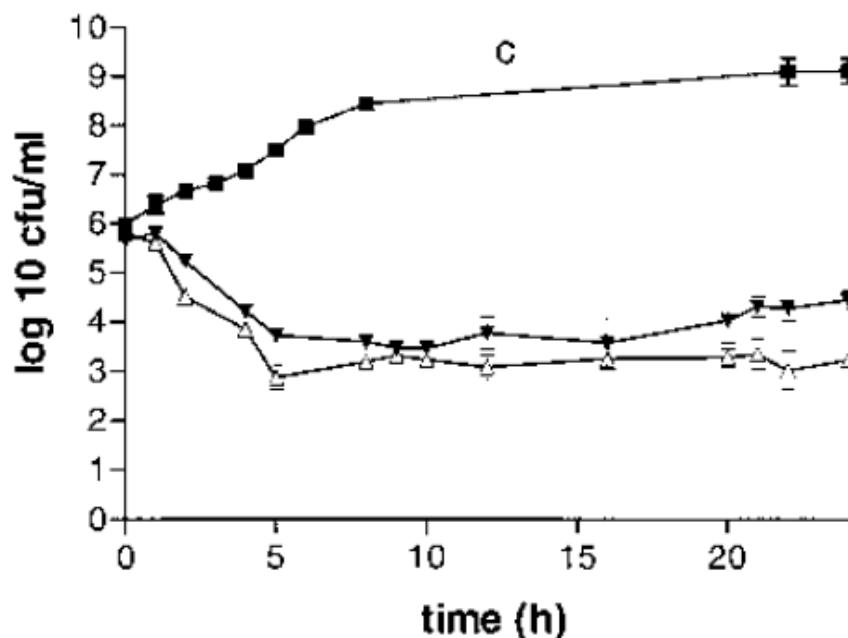
FIG. 2. Time-kill curves for *P. aeruginosa* ATCC 27853. (A) Ceftazidime monotherapy. Symbols: ×, growth control; ●, 2 g q12h; ◆, 2 g q8h; +, continuous infusion at 5 µg/ml; ■, continuous infusion at 10 µg/ml; *, continuous infusion of 20 µg/ml. (B) Amikacin with or without ceftazidime. Symbols: ×, growth control; ●, 2 g q12h plus amikacin; ◆, 2 g q8h plus amikacin; +, continuous infusion of 5 µg/ml plus amikacin; ■, continuous infusion of 10 µg/ml plus amikacin; *, continuous infusion of 20 µg/ml plus amikacin; ▲, amikacin monotherapy.



Tobramycine ou
ceftazidime en
monothérapie

Souche *Pa* de sens. dim. aux 2 molécules

Hollander, AAC 1997

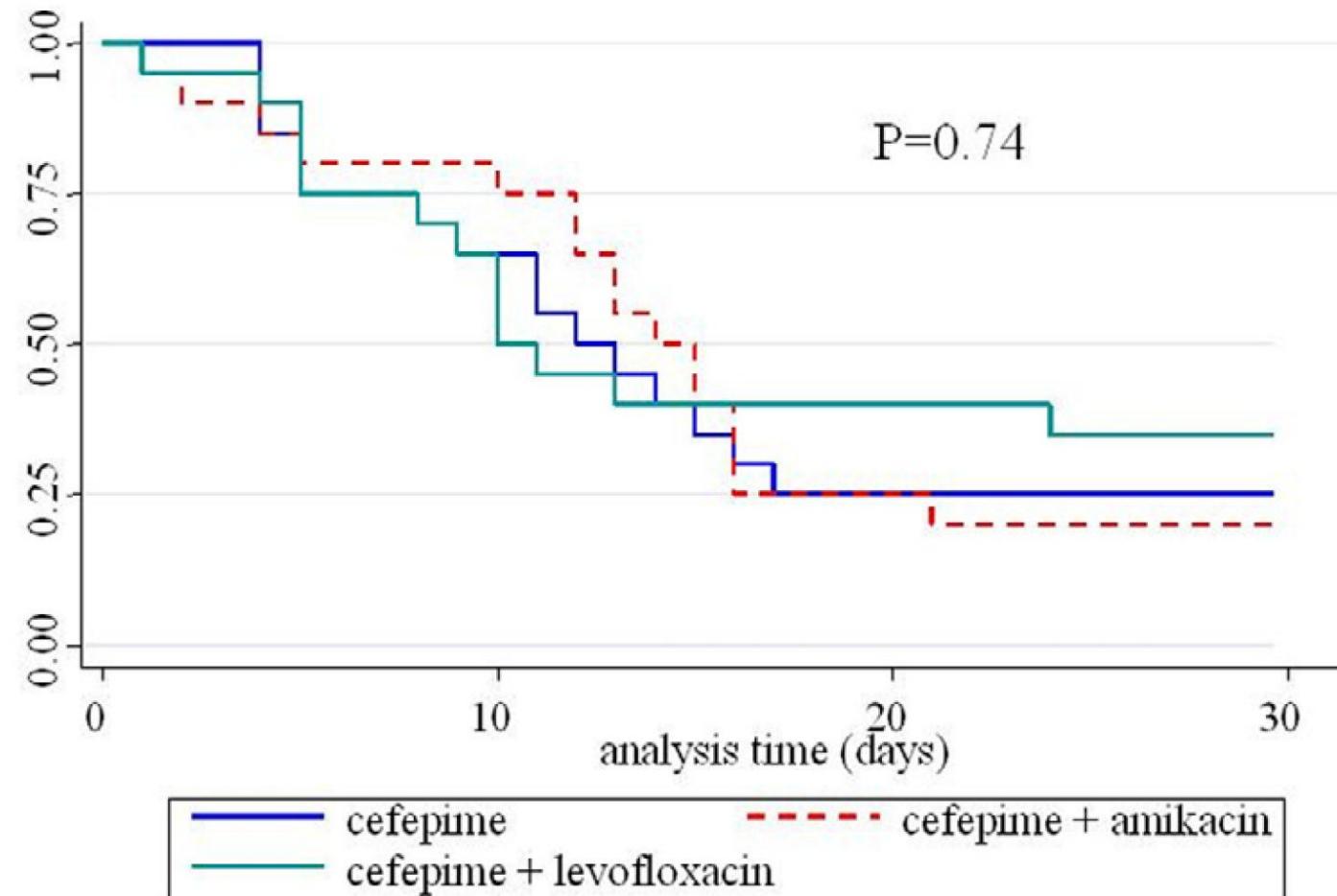


Tobramycine et
ceftazidime en
association

Controverse ...

Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]

Pierre Damas, Christophe Garweg, Mehran Monchi, Monique Nys, Jean-Luc Canivet, Didier Ledoux and Jean-Charles Preiser

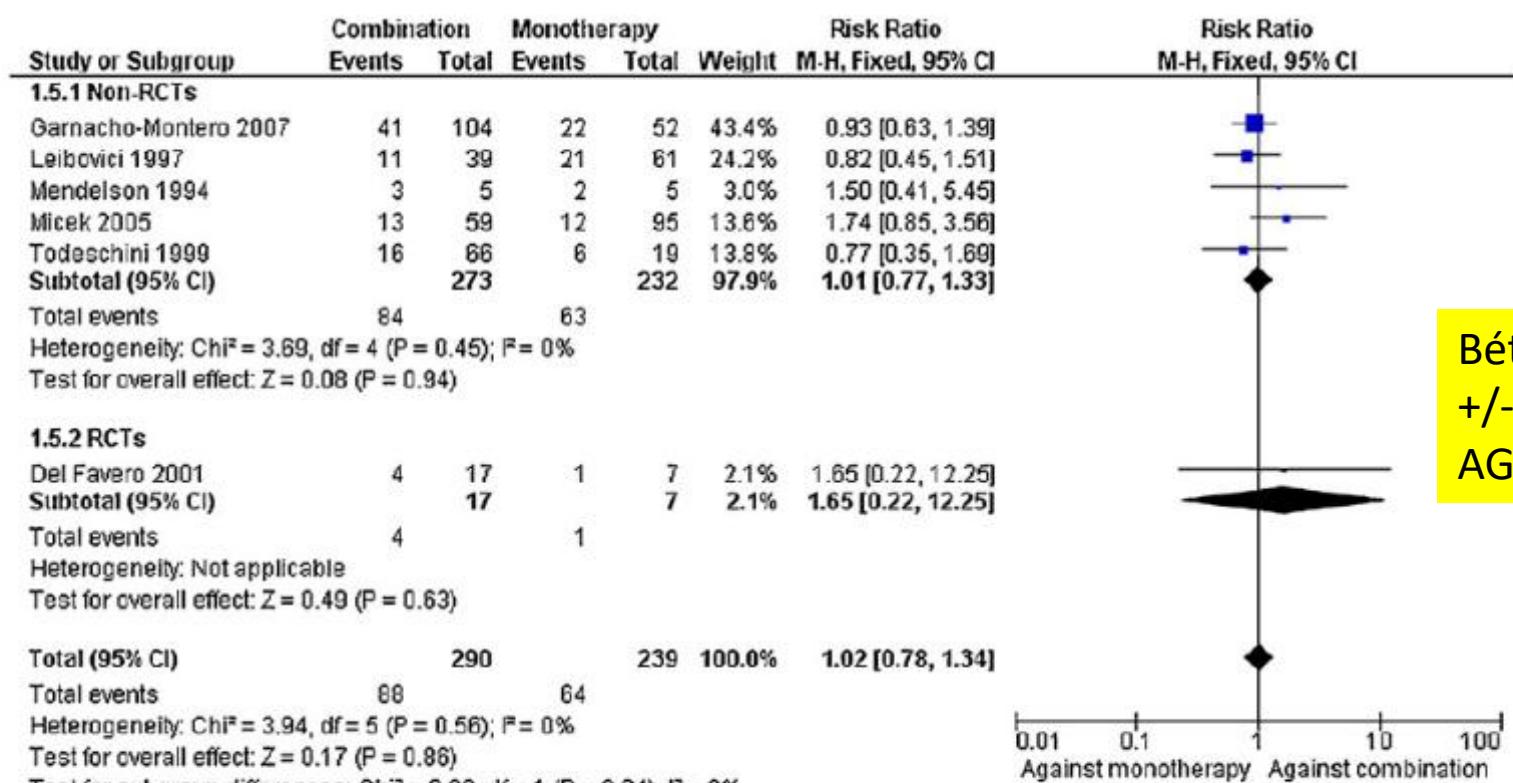


« Monotherapy of VAP should be the standard of care ».

Review

 β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: A meta-analysisKonstantinos Z. Vardakas^{a,b}, Giannoula S. Tansarli^a, Ioannis A. Bliziotis^{a,b}, Matthew E. Falagas^{a,b,c,*}^a Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, 151 23 Maroussi, Athens, Greece^b Department of Medicine, Mitera General Hospital, Hygeia Group, Athens, Greece^c Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Antibiothérapie probabiliste



Bétalactamine
+/-
AG / GQ

Fig. 3. Forest plot depicting the risk ratios of all-cause mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections treated empirically with β -lactam/aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy. Vertical line = 'no difference' point between the two regimens. Squares = risk ratios; diamonds = pooled risk ratios for all studies. Horizontal lines = 95% confidence interval (CI). RCT, randomised controlled trial.

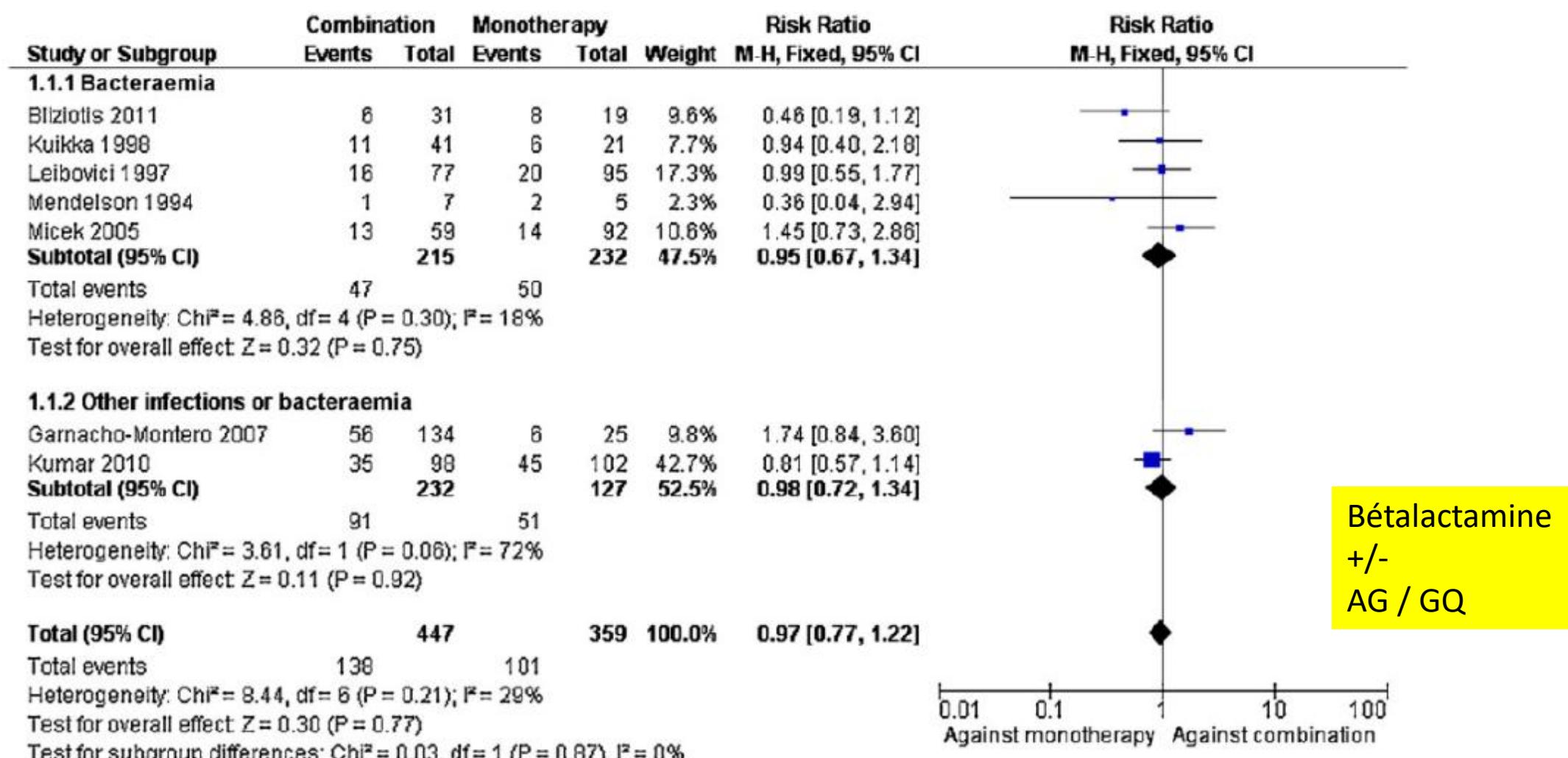


Fig. 2. Forest plot depicting the risk ratios of all-cause mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections treated definitively with β -lactam/aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy. Vertical line = 'no difference' point between the two regimens. Squares = risk ratios; diamonds = pooled risk ratios for all studies. Horizontal lines = 95% confidence interval (CI).

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*

Jose Garnacho-Montero, MD, PhD; Marcio Sa-Borges, MD; Jordi Sole-Violan, MD; Fernando Barcenilla, MD; Ana Escoresca-Ortega, MD; Miriam Ochoa, MD; Aurelio Cayuela, MD, PhD, MPH; Jordi Rello, MD, PhD

Table 4. Results of a Cox proportional hazard model showing unadjusted relations between recorded variables and the risk of death

	HR	95% CI	<i>p</i>
Age, yrs	1.03	1.01–1.04	<.0001
Male gender	1.02	0.60–1.72	.95
APACHE II score	1.01	0.98–1.03	.50
Type of patients			
Trauma	1.0 (referent)		
Surgical	3.42	1.49–7.86	.004
Medical	3.70	1.66–8.25	.001
Underlying diseases			
Hepatic cirrhosis	1.58	0.57–4.33	.37
Immunosuppression	1.32	0.60–2.87	.48
End-stage renal disease	1.2	0.41–2.97	.69
Chronic cardiac failure	3.33	1.88–5.89	<.0001
COPD	1.44	0.77–2.67	.24
Diabetes mellitus	1.51	0.95–2.5	.079
Alcoholism	1.47	0.82–2.63	.19
Smoking habit	0.95	0.58–1.63	.84
HIV infection	1.42	0.20–10.24	.73
Bacteremia	1.03	0.47–2.25	.94
Clinical presentation			
Sepsis	1.0 (referent)		
Severe sepsis	0.99	0.371–2.64	.98
Septic shock	2.47	0.98–6.19	.054
Recurrent VAP	0.41	0.1–1.67	.21
Prescribed empirical therapy			
Combination therapy	1.0 (referent)		
Monotherapy	1.56	1.00–2.48	.048
Effective empirical therapy			
Combination therapy	1.0 (referent)		
Monotherapy	1.08	0.60–1.94	.78
Inappropriate	2.65	1.58–2.42	<.0001
Definitive therapy			
Combination therapy	1.0 (referent)		
Monotherapy	0.94	0.51–1.75	.85

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV, human immunodeficiency virus; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Plus que bi- versus monothérapie
C'est le caractère approprié
(spectre) qui est déterminant

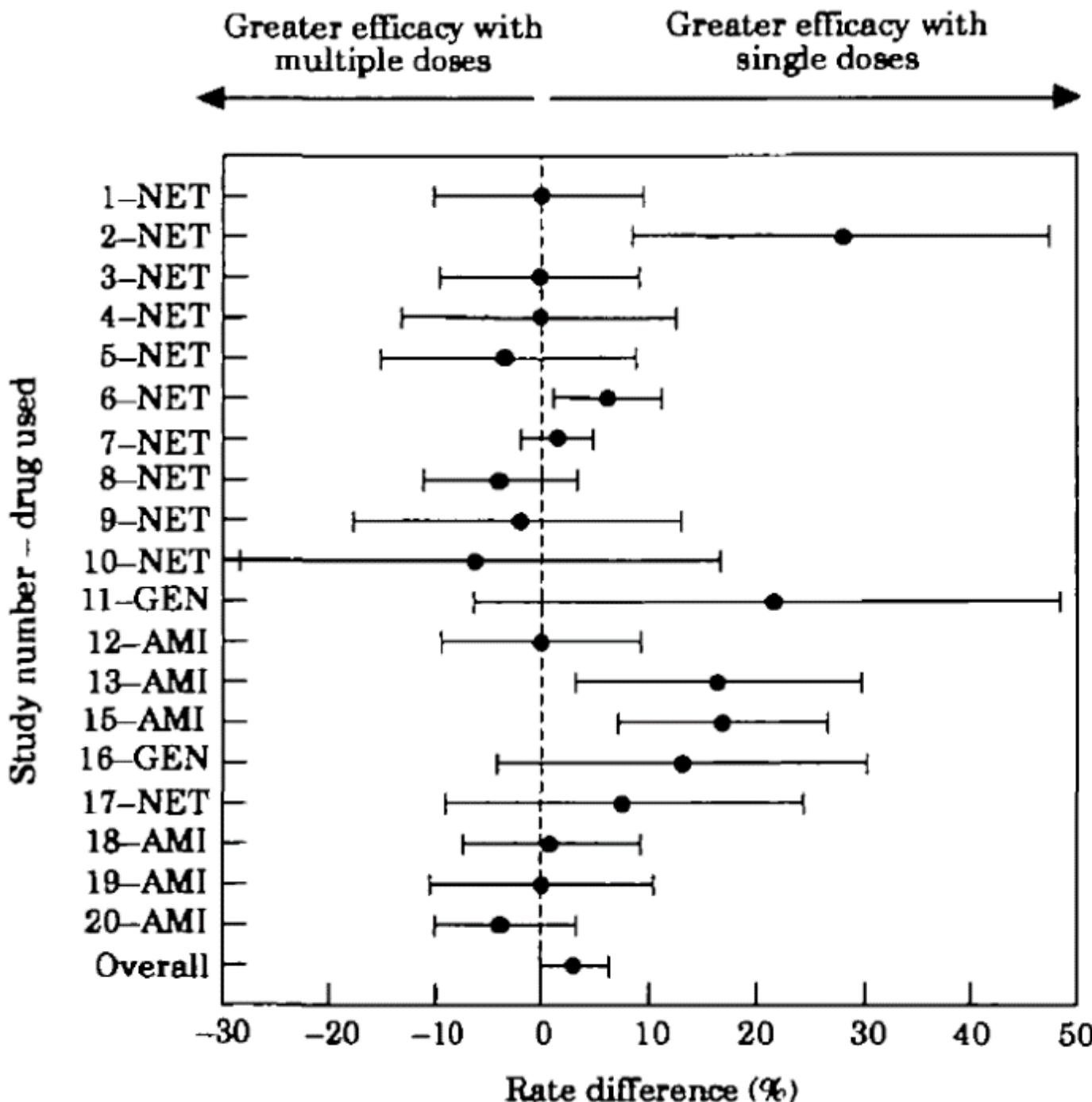
Caractéristiques pharmacodynamiques des aminosides

- Bactéricidie “dose-dépendante” :
 - Cmax / CMI
 - ASC 24h / CMI
 - Effet rapide
 - Présence d'un effet post-antibiotique
 - Présence d'une résistance adaptative
- 

PK-PD des aminosides

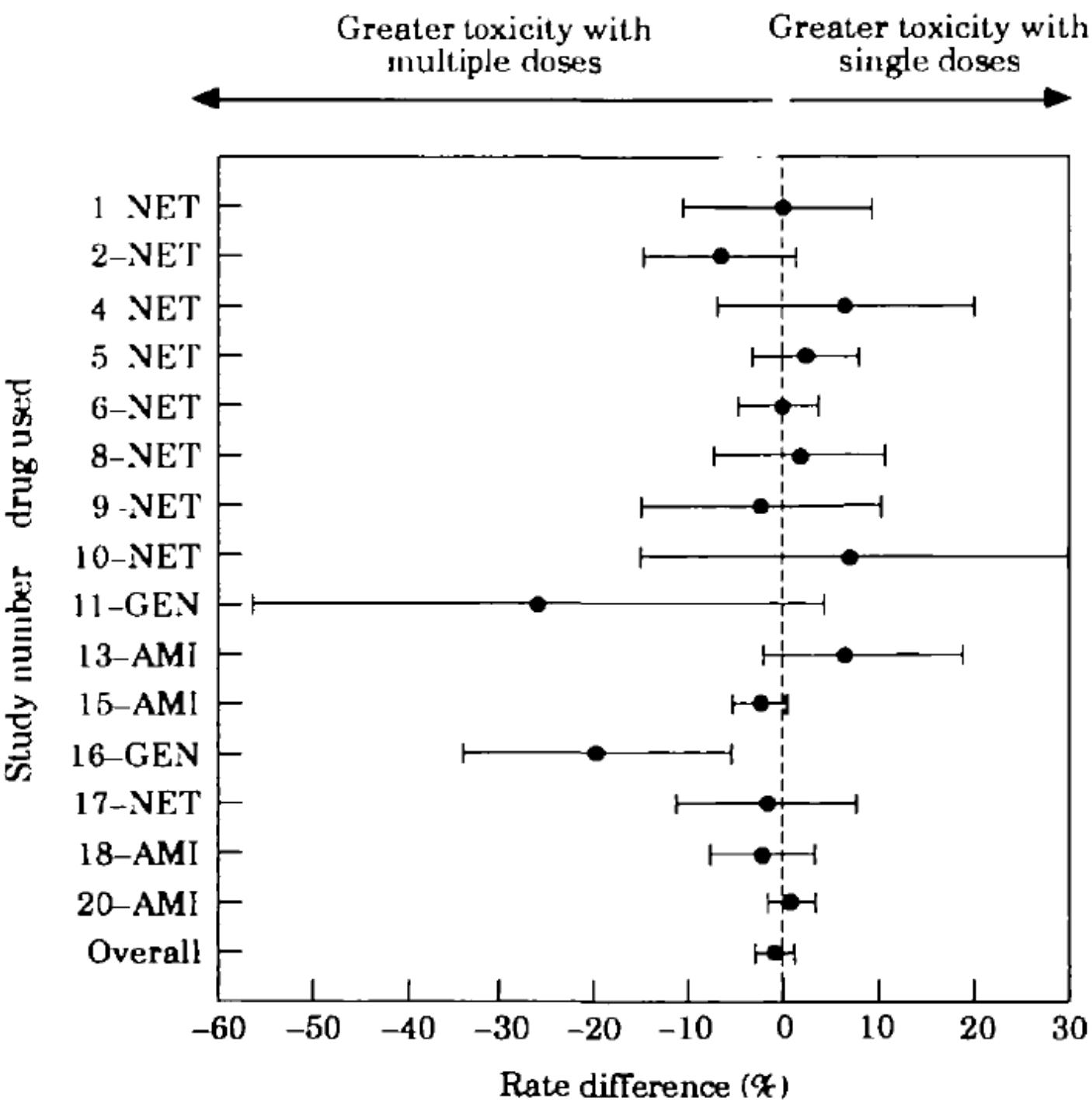
- Corrélations Cmax/CMI :
 - *in vitro* : réduction cfu
 - *in vivo* : réduction mortalité
- Objectif : Cmax/CMI 6 à 10
- Soit en pratique : pic plasmatique idéal :
 - ≥ 24 à 40 mg/l pour tobra, genta et nétro
 - ≥ 48 à 80 mg/l pour amik et isépa

Munckhof 1996



Efficacité

Munckhof 1996



Dosage de l'aminoside

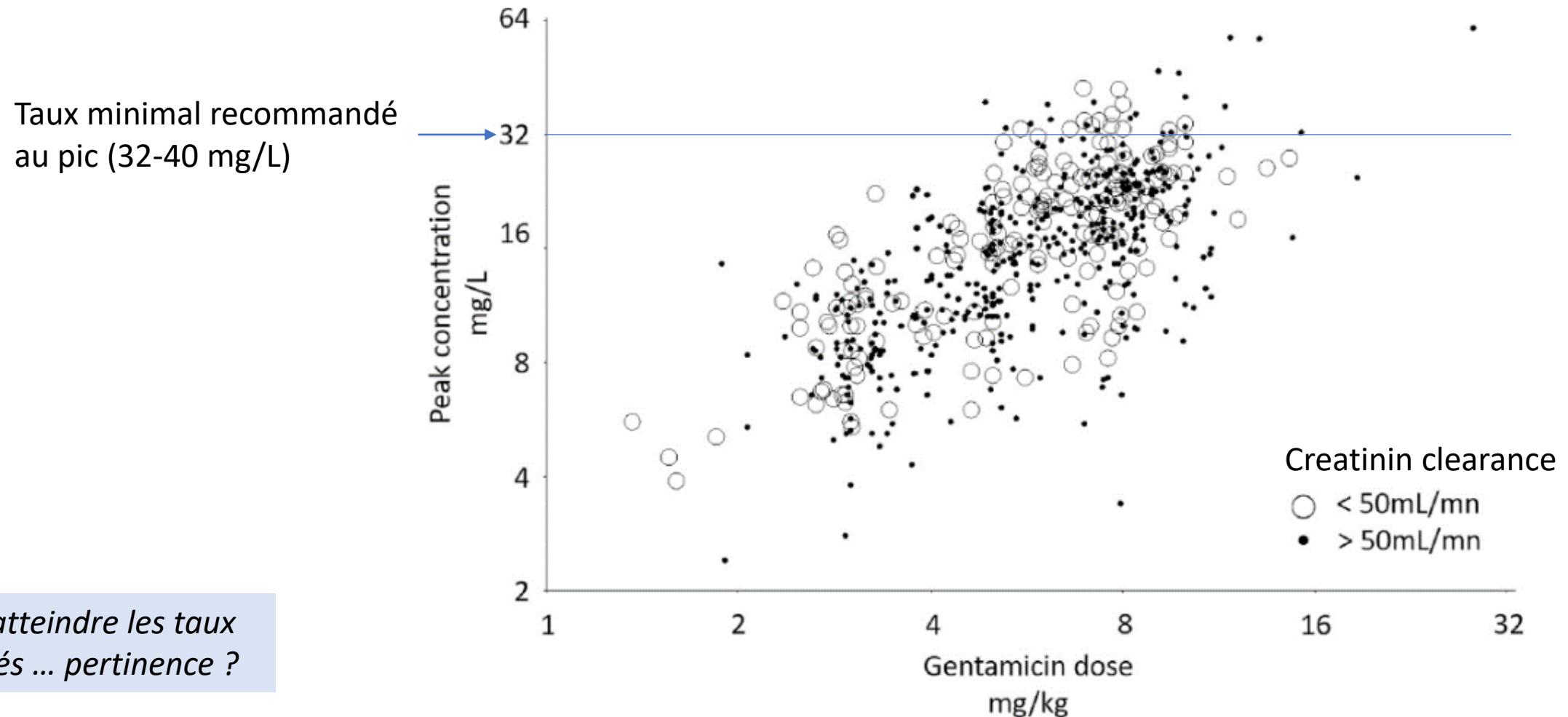
- Rationnel :
 - pertinence du rapport Cmax/CMI
 - de nombreux patients (50%) sont sous-dosés
 - sous-dosage et mortalité sont corrélés (Beaucaire Réa Med Urg 1991)
- Différentes études retrouvent des doses nécessaires très supérieures aux doses “officielles”

Dosage de l'aminoside

- Situations à vol. de distribution augmenté :
 - oedèmes et épanchements
 - polytraumatisme
 - choc septique ou hémorragique
 - SDRA
 - défaillance multiviscérale
 - hémopathies malignes
 - brûlures étendues
 - Malnutrition
- {
 - dose importante (au moins initiale)
 - contrôle soigneux du pic et du résiduel si plusieurs jours de traitement
 - adaptation posologique +++ même si les doses nécessaires sont élevées

Recommended gentamicin peak plasma levels rarely reached, even with recommended dosages

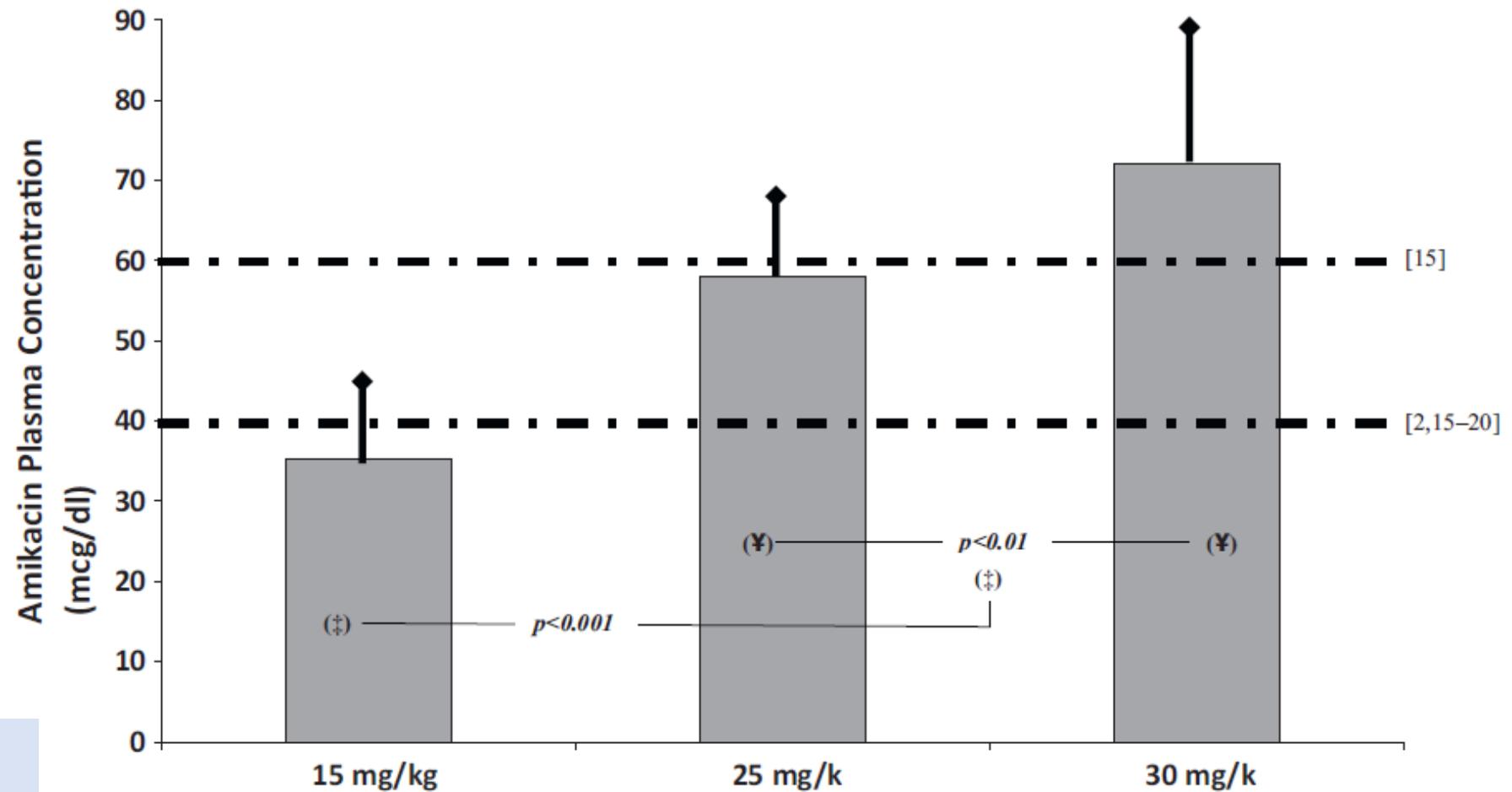
Quentin Perrier ^a, Anne-Flore Dumas ^b, Hélène Pluchart ^b , Mireille Bartoli ^c, Elodie Gautier ^d , Pierrick Bedouch ^b, Olivier Epaillard ^{e,*} 



Il est rare d'atteindre les taux recommandés ... pertinence ?

Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity

Ricardo Gálvez ^{a,*}, Cecilia Luengo ^a, Rodrigo Cornejo ^a, Johann Kosche ^b, Carlos Romero ^a, Eduardo Tobar ^a, Victor Illanes ^a, Osvaldo Llanos ^a, José Castro ^a



Les hautes doses sont indispensables pour atteindre les taux recommandés

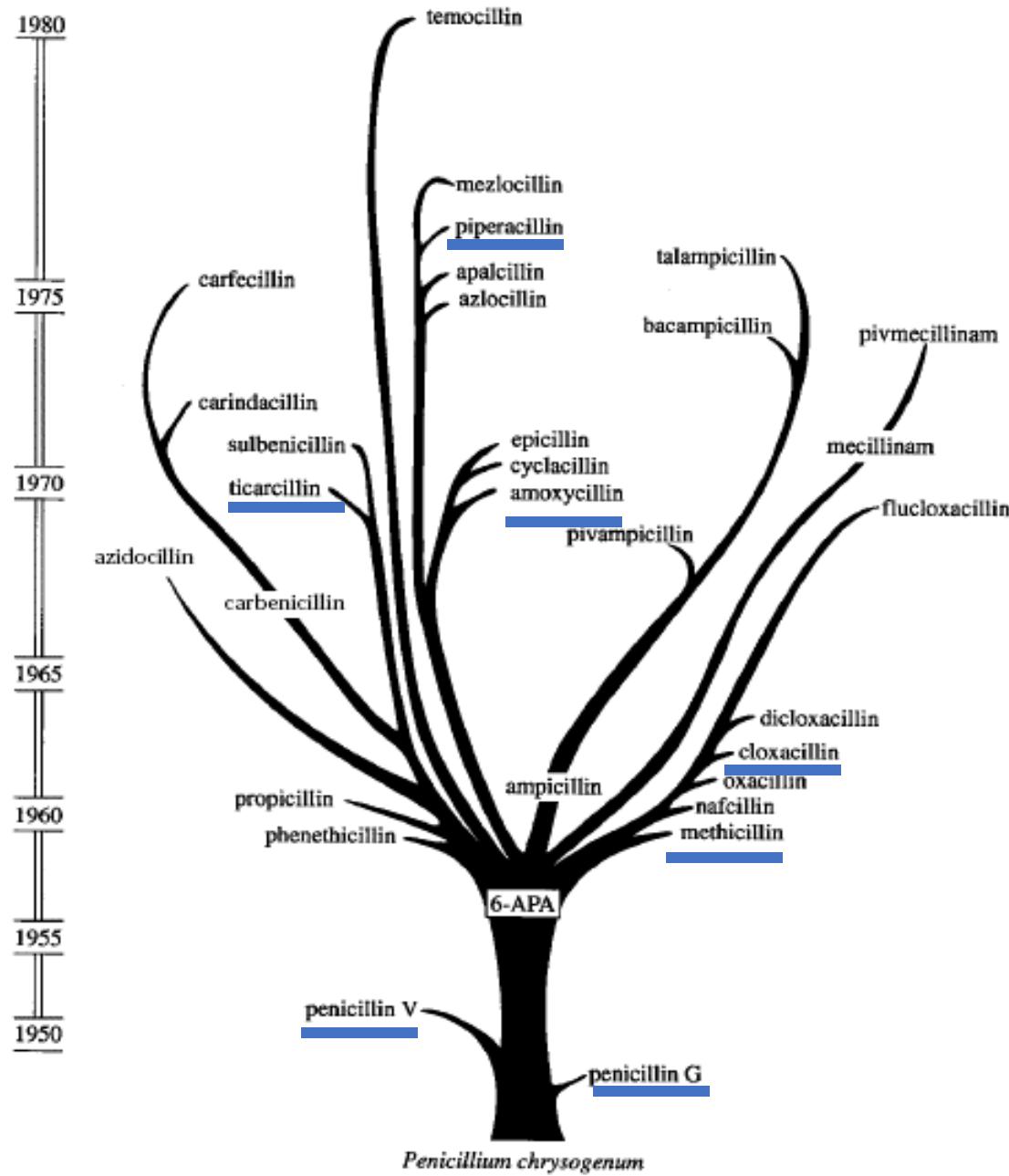
Conséquence sur le choix d'une molécule

- Sauf écologie locale ...
amikacine ou tobramycine
dans l'attente de l'antibiogramme
- Rappel : toxicité :
 - néphrotoxicité : gentamycine > nétronamycine > amikacine
 - ototoxicité : nétronamycine < autres aminosides

Aminosides et *P. aeruginosa* : conclusion

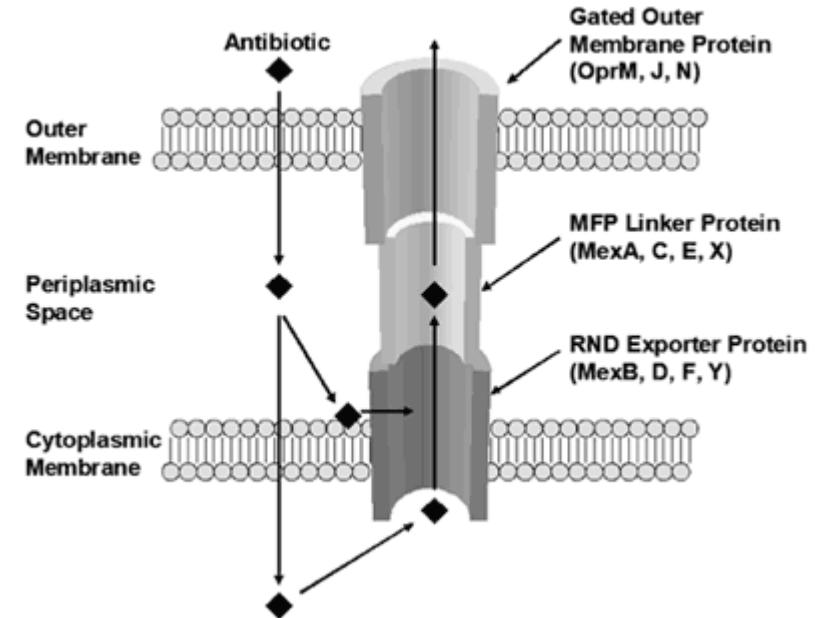
- Uniquement pour les bactériémies ? À la phase initiale
 - Place dans les pneumonies à risque d'être à *Pa* ?
- Eviter le sous-dosage
- Dose unique journalière
- Amikacine ou tobramycine en 1ère intention

β -lactamines

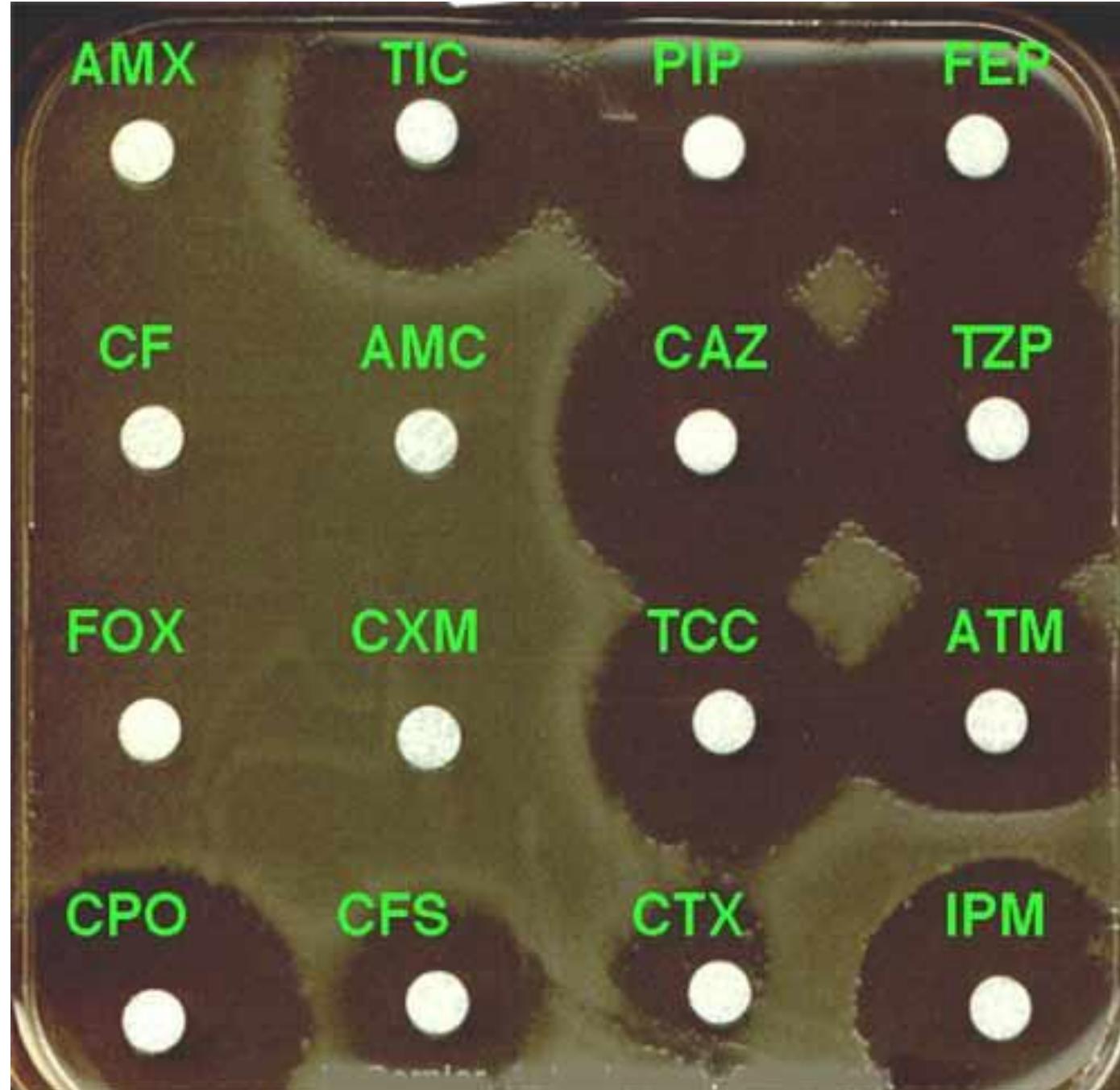


P.aeruginosa et les β -lactamines

- Phénotype sauvage :
 - céphalosporinase inducible
 - imperméabilité
 - efflux actif
- Résistance naturelle :
 - péni M ; péni A +/- inh de pénicillinase
 - C1G, C2G, C3G sauf ceftazidime et céfémipe
 - ertapénème
- Sont efficaces hors résistance acquise :
 - Ticarcilline et pipéracilline
 - Ceftazidime et céfémipe
 - Carbapénèmes hors ertapénème
 - Aztréonam



Phénotype
sauvage



Résistance acquise aux β -lactamines de *P. a*

- Non enzymatiques
 - Augmentation des **systèmes d'efflux** (touche de multiples molécules)
 - Perte de la **porine OprD** (ne touche que les carbapénèmes)
- Enzymatiques
 - Augmentation de la production de **céphalosporinase** chromosomalique (« déréprimée »)
 - Acquisition d'un plasmide codant pour une **BLSE**
 - Acquisition d'un plasmide codant pour une **carbapénémase**



Perte de la porine OprD

La classification d'Ambler :

Hydrolyse enzymatique des Béta-lactamines

		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
Chromosomique		Pénicillinases PIB-1 (<i>Pa</i>)		AmpC AmpC (<i>Pa</i>)	
Plasmidique	étroit	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>)
	large	BLSE : TEM, SHV, CTX-M, PER		ESAC	OXA-BLSE OXA-2, OXA-10
	Carba	Carbapenemase KPC ++	Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1		:

Réversible
Inhibiteur de BL

Inhibé par EDTA

Non réversible aux
Inhibiteurs de BL

Hydrolyse
Oxacilline

β-lactamine	Céphalosporinase hyperproduite	Pénicillinase (TEM)	Oxacillinase (spectre étroit)	BLSE classe A (PER, VEB)	BLSE classe D (type OXA)	Carbapénémase classe B (VIM, IMP)
Pipéracilline	SFP/R	R	R	R	R	R
Tazocilline	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Ceftazidime	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	R
Céfèpime	SFP/R	SFP	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Aztreonam	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	SFP
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	R
Méropénème	S	S	S	S	S	R

Céphalosporinase
déréprimée



Clavulanate Induces Expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC Cephalosporinase at Physiologically Relevant Concentrations and Antagonizes the Antibacterial Activity of Ticarcillin

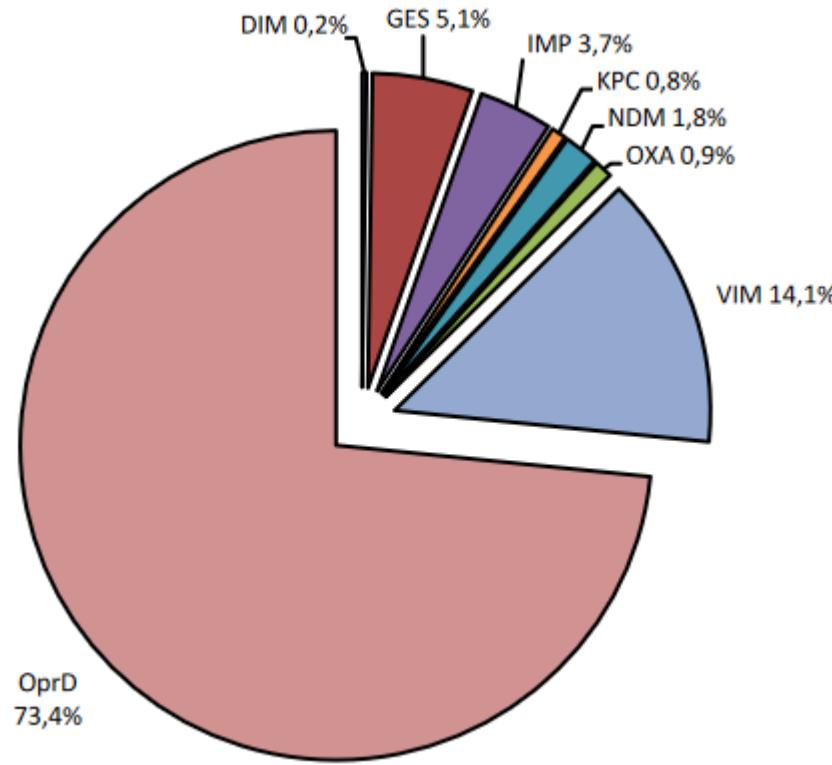
PHILIP D. LISTER,* VICTORIA M. GARDNER, AND CHRISTINE C. SANDERS

Même l'acide clavulanique génère une dérépression de la céphalosporinase chromosomique de *P. aeruginosa*...

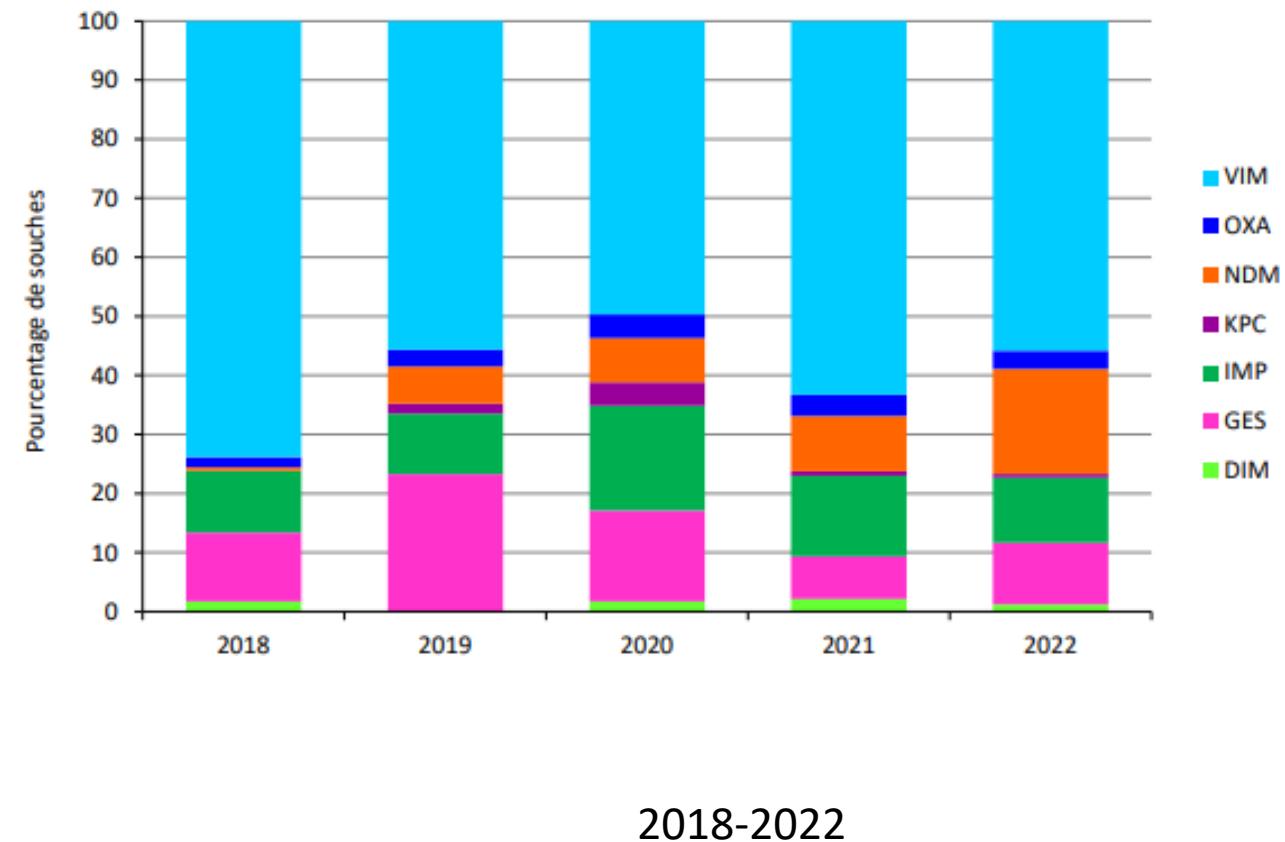
TABLE 2. Induction of AmpC expression in *P. aeruginosa* by cefoxitin, clavulanate, and tazobactam

Strain	Disk approximation induction results for clavulanic acid	Cephalosporinase activity in cell-free sonic extracts ^a						
		Uninduced control	Clavulanate at 2 µg/ml	Clavulanate at 8 µg/ml	Clavulanate at 16 µg/ml	Clavulanate at 50 µg/ml	Cefoxitin at 50 µg/ml	Tazobactam at 30 µg/ml
<i>P. aeruginosa</i> 1	Positive	2 ± 0	2 ± 2	22 ± 4 ^{b,c}	36 ± 6 ^b	230 ± 80 ^b	146 ± 6 ^b	3 ± 4
<i>P. aeruginosa</i> 13	Positive	8 ± 6	8 ± 2	20 ± 2 ^{b,c}	36 ± 8 ^b	128 ± 8 ^b	147 ± 26 ^b	7 ± 2
<i>P. aeruginosa</i> 246	Positive	9 ± 4	7 ± 2	143 ± 22 ^b	177 ± 16 ^b	285 ± 24 ^b	310 ± 46 ^b	5 ± 4
<i>P. aeruginosa</i> 242	Negative	2 ± 2	1 ± 0	2 ± 2	1 ± 2	98 ± 14 ^b	98 ± 14 ^b	2 ± 2
<i>P. aeruginosa</i> 164	Negative	4 ± 6	2 ± 2	3 ± 2	2 ± 0	25 ± 2 ^b	90 ± 18 ^b	1 ± 2

Mode de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*



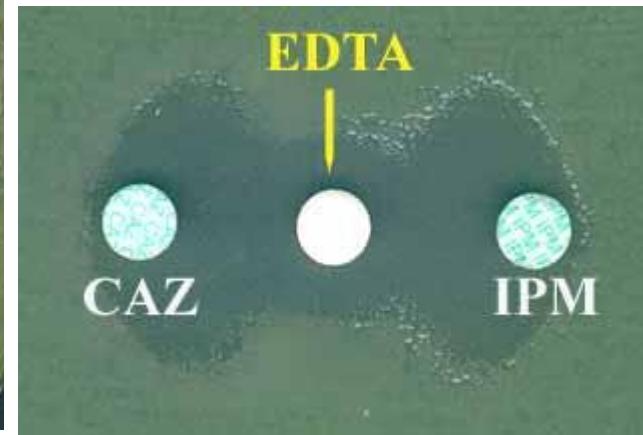
2019-2020



2018-2022



Hyperproduction de la céphalosporinase
+ perte de la porine OprD



Expression d'une carbapénémase type VIM-1 ...

	A KPC, GES	B NDM, VIM	C AmpC	D OXA-48	PA MDR	AB MDR	SM
Ceftolozane tazobactam	—	—	+	—	+/-	—	—
Ceftazidime avibactam	+	—	+	+	+/-	—	—
Imipénème relebactam	+	—	+	—	+/-	+/-	—
Méropénème vaborbactam	+	—	+	—	+/-	+/-	—
Aztréonam avibactam	+	+	+	+	+/- ¹	+/- ²	+

Actif sur 80% des enterobactérales MBL+, 85% des *S. maltophilia* et 6% des *P. aeruginosa* MBL+

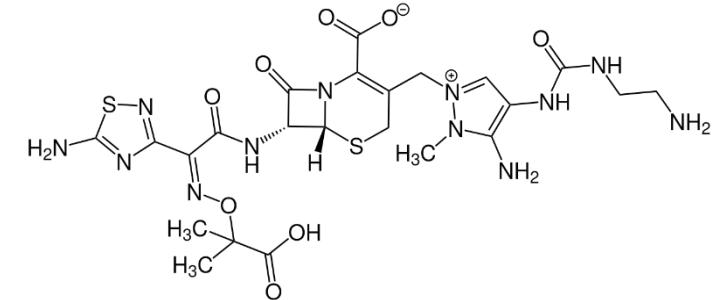
¹ R : imperméabilité, AmpC hyperproduite

² R : ABRI

Nouvelles céphalosporines

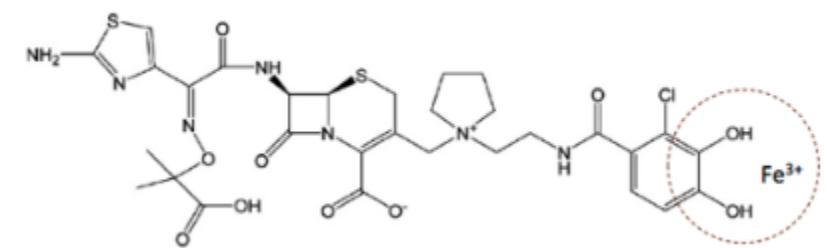
- Ceftolozane/tazobactam

- Meilleure stabilité vis-à-vis des β -lactamase classe C (dont la céphalosporinase de *P. a*)
- Très actif si surexpression AmpC
- Résistance aux systèmes d'efflux actifs



- Céfidérocrol

- Pénétration et rétention intracellulaires accrues (voie des sidérophores)
- Meilleure stabilité vis-à-vis des β -lactamases
- Résistance aux systèmes d'efflux actifs
- Peut rester actif sur souches XDR (BLSE, carbap^{ase})

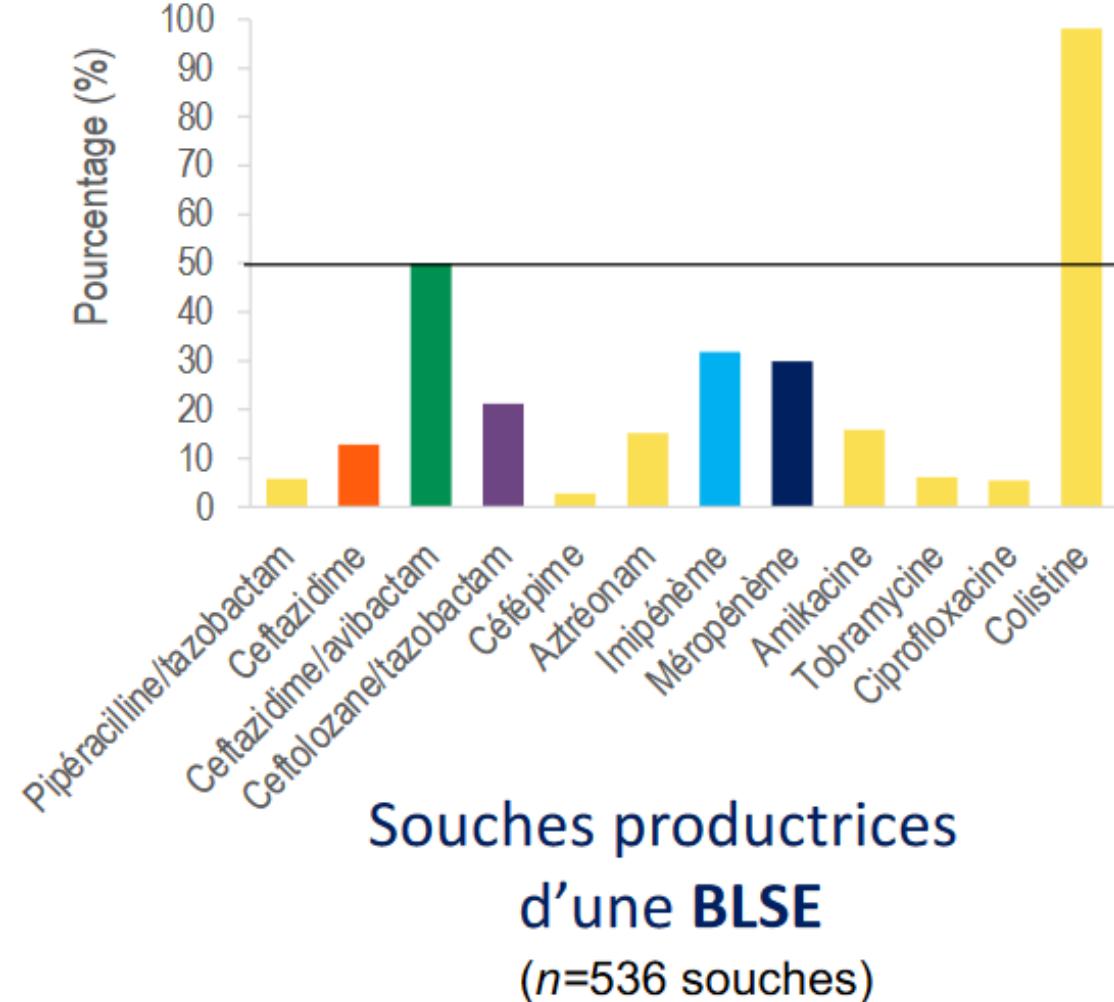
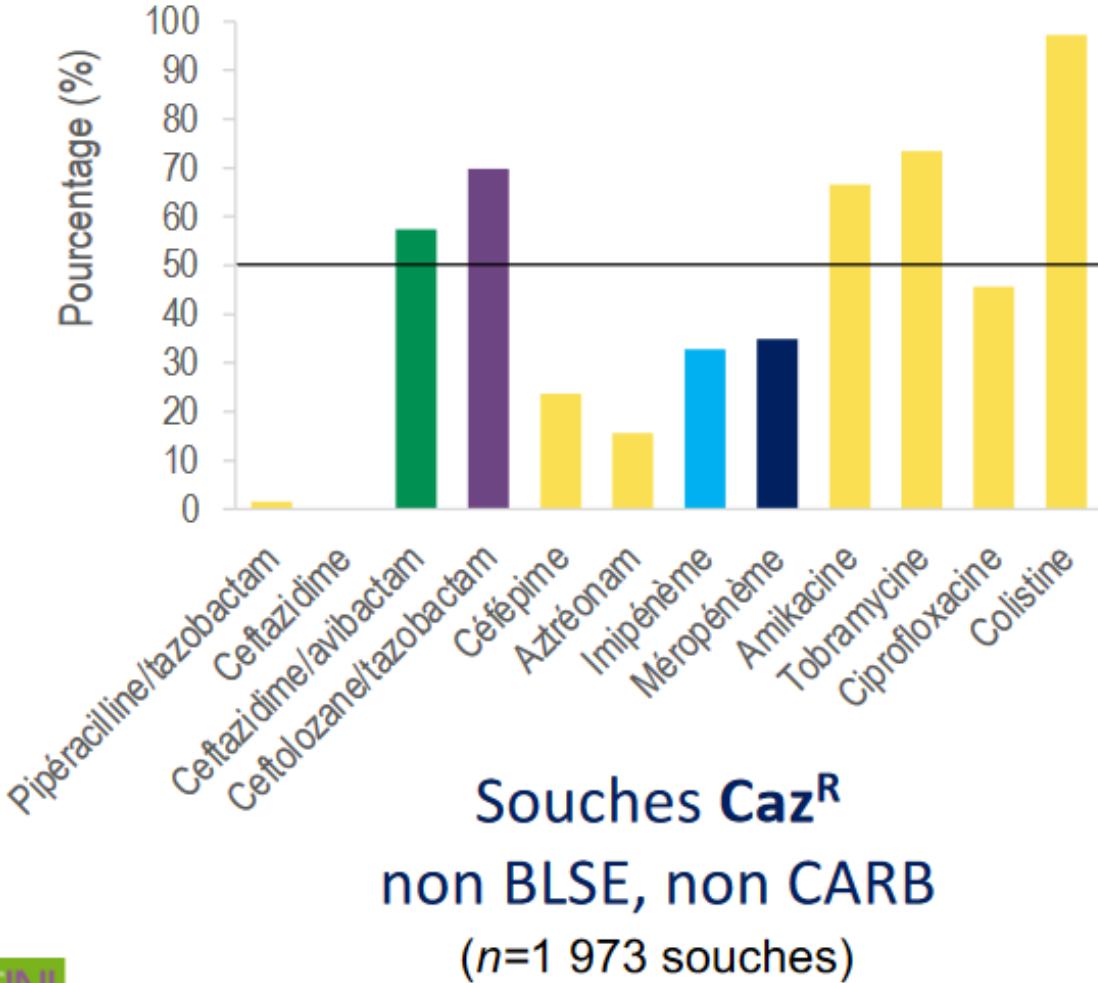


Résistance acquise aux β-lactamines chez *P. aeruginosa*

	Suproduction AmpC	Surproduction mutant AmpC (ESAC)	Pénicillinase	OXA	BLSE (PER, OXA, GES, VEB, SHV...)	Carbapénémase (VIM, IMP, NDM, GES)	Perte porine OprD2	Pompe d'efflux
Ticarcilline	R	(SFP)/R	R	R	R	R	SFP	SFP/R
Ticar/clav	R	(SFP)/R	SFP/R	R	R	R	SFP	SFP/R
Pipéracilline	R	SFP/R	R	R	R	R	SFP	SFP
Pip/Tazo	R	SFP/R	SFP/R	R	R	(SFP)/R	SFP	SFP
Ceftazidime	(SFP)/R	R	SFP	SFP	(SFP)/R	R	SFP	SFP
Céfèpime	SFP/R	SFP/R	SFP	S/R	R	R	SFP	SFP
Cefta/avi	S/(R)	S/R	S	S	S/R	(S)/R	S	S
Cefto/tazo	S/(R)	R	S	S	(S)/R	R	S	S
Aztréonam	(SFP)/R	(SFP)/R	SFP	SFP	SFP/R	SFP/(R)	SFP	SFP/R
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	(SFP)/R	R	SFP
Imi/Rel	S	S	S	S	S	(S)/R	S/(R)	S
Méropénème	S	S	S	S	S	R	(S)/SFP/R	SFP/R
Céfiderocol	S	S/R	S	S	SFP/(R)	S/R	S	S

Merci Y. Caspar

Activité des antibiotiques chez les souches CAZ^R *in vitro*



Quelle β -lactamine pour un *P. aeruginosa* sauvage ?

- Carboxypénicilline
 - Association avec l'ac clavulanique à éviter
- Uréidopénicilline
 - Sans tazobactam
- Ceftazidime
 - La plus souvent efficace
- Céfémide
 - à peu près à égalité quant à *P. aeruginosa*
 - Mais plus active sur les entérobactéries avec cephalosporinase
 - o *Enterobacter, Morganella...*
- Méropénème
 - Spectre trop large

How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections

Matteo Bassetti MD, PhD¹, Antonio Vena MD¹, Antony Croxatto PhD², Elda Righi MD, PhD¹, Benoit Guery MD, PhD³

¹Infectious Diseases Clinic, Department of Medicine, University of Udine and Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine, Italy; ²Institute of Microbiology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ³Infectious Diseases Service, Department of Medicine, University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland



DRUGS IN CONTEXT
RIGOROUS • RAPID • RESPONSIVE

Table 4. New drugs and usual clinical dosage for new anti-*Pseudomonas* agents.

Drug	Current clinical indications	Usual clinical dosage for serious infections	Other comment
Cephalosporins			
Cefiderocol	Complicated UTI	2 g intravenous every 8 hours	-
Cephalosporin + β-lactamase inhibitor			
Ceftolozane-tazobactam	Complicated UTI and IAI	Loading dose 1.5 g or 3 g intravenous in 1 hour, followed by 1.5 g or 3 g intravenous every 8 hours	Extended infusion (over 3 h) 1.5 g or 3 g every 8 hours is recommended
Ceftazidime-avibactam	Complicated UTI and IAI, HAP and VAP and Gram-negative infections when other treatments might not work	Loading dose 2.5 g intravenous in 1 hour, followed by 2.5 g intravenous every 8 hours	Extended infusion (over 3 h) 2.5 g every 8 hours is recommended
Carbapenem + β-lactamase inhibitor			
Meropenem-vaborbactam	Complicated UTI	2 g/2 g intravenous every 8 hours	Not active against MDR strains
Imipenem-relebactam	Not yet approved by any regulatory authority	500 mg/250 mg intravenous every 6 hours	Not active against MDR strains
Aminoglycoside			
Plazomicin	Not yet approved by any regulatory authority	15 mg/kg every 24 hours	-

β -lactamines et *P. aeruginosa* : en conclusion

- Traitement de 1^{ère} intention des infections à *P. a*
 - La plus souvent efficace : ceftazidime (*mais céf épime quasi identique*)
 - En association à la phase initiale ? Pour les bactériémies ?
- Molécules à choisir selon l'écologie locale
- Administration fractionnée voire continue
- Utilisation en association
- Déterminer les CMI en cas de doute
- Attention aux traitements antérieurs
 - (imipénème surtout, mais toutes les β -lactamines sont concernées)

Fluoroquinolones

Fluoroquinolones et *P. aeruginosa*

- Phénotype sauvage : sensible
(résistance à l'acide nalidixique = quinolone non fluorée)
- En pratique :
 - Ciprofloxacin : abondante littérature sur l'efficacité
 - Lévofloxacine : efficacité proche de ciprofloxacin
 - Ofloxacine et moxifloxacine : résistance naturelle

ORIGINAL ARTICLE

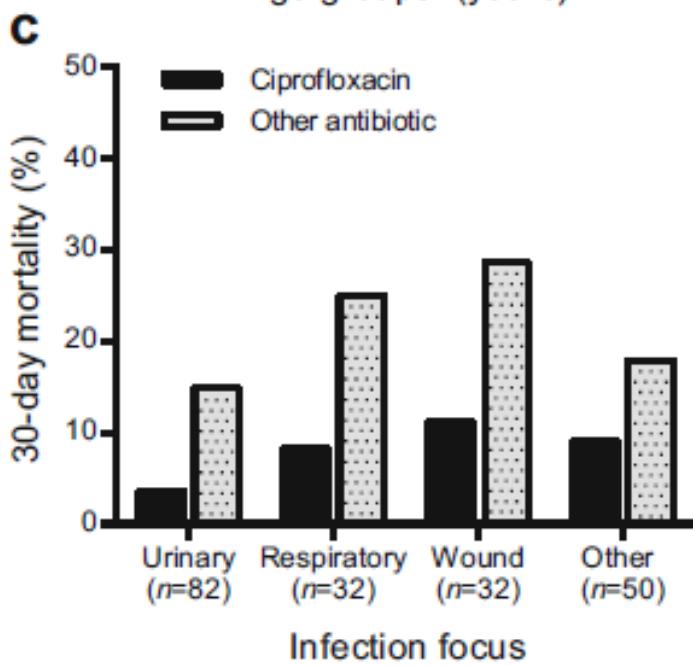
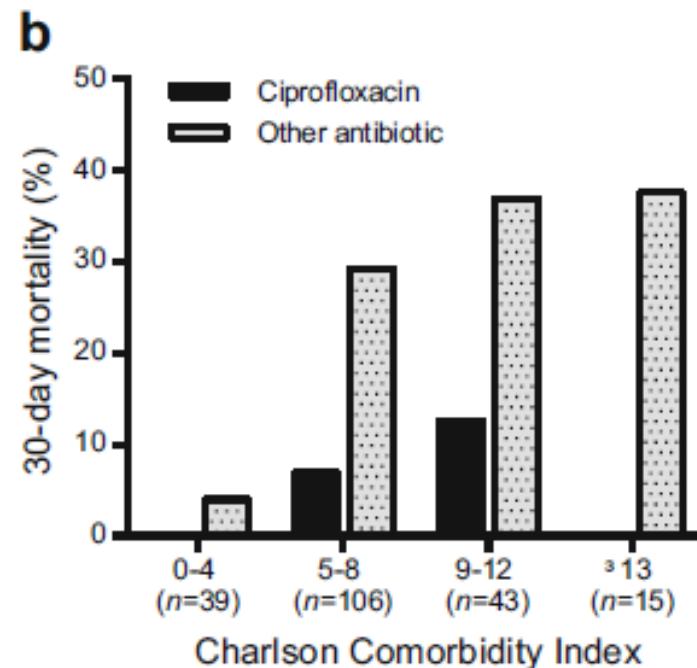
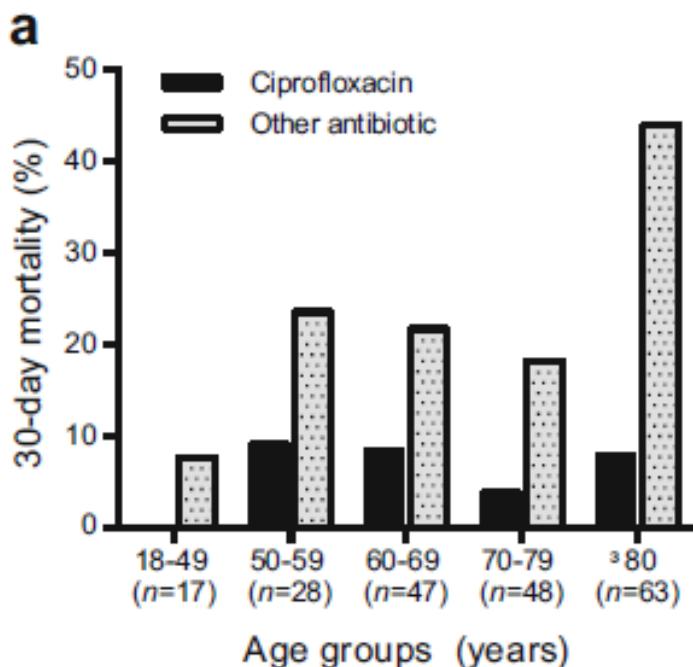
Antimicrobial combination treatment including ciprofloxacin decreased the mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective cohort study

M. Paulsson¹  · A. Granrot² · J. Ahl² · J. Tham² · F. Resman^{1,2} · K. Riesbeck¹ ·
F. Måansson²

Intérêt d'une combinaison comprenant
la cirpoftloxacine

Table 3 The antimicrobial treatment choice influences 30-day mortality

	30-Day mortality, empirical treatment (<i>n</i> = 219)					
	<i>n</i>	Died (%)	OR (95%)	<i>p</i> -value	adj. OR (95% CI)	adj. <i>p</i> -value
Cefotaxime or cefuroxime	100	23 (23.0)	1.06 (0.56–2.00)	0.87	0.68 (0.31–1.49)	0.34
Benzylpenicillin	8	4 (50.0)	3.51 (0.85–14.42)	0.08	3.09 (0.52–18.38)	0.22
Imipenem or meropenem	34	5 (14.7)	0.55 (0.20–1.51)	0.25	0.84 (0.23–3.12)	0.79
Piperacillin–tazobactam	37	7 (18.9)	0.78 (0.32–1.90)	0.58	0.61 (0.20–1.89)	0.39
Ciprofloxacin	11	1 (9.1)	0.33 (0.04–2.64)	0.30	0.57 (0.06–5.56)	0.63
Combination including tobramycin	40	10 (25.0)	1.20 (0.54–2.66)	0.66	1.10 (0.39–3.11)	0.85
Any other combination	39	6 (15.4)	0.58 (0.23–1.48)	0.30	0.40 (0.13–1.27)	0.12
No empirical antibiotic treatment	15	8 (53.3)	4.52 (1.55–13.20)	0.007	5.84 (1.43–23.84)	0.01
Adequate antipseudomonal treatment	104	16 (15.4)	0.45 (0.23–0.88)	0.02	0.37 (0.16–0.89)	0.03
	30-Day mortality, definitive treatment (<i>n</i> = 203)					
	<i>n</i>	Died (%)	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	adj. OR (95% CI)	adj. <i>p</i> -value
Cefotaxime or cefuroxime	10	4 (40.0)	3.93 (1.04–14.81)	0.043	5.59 (0.94–33.35)	0.06
Imipenem or meropenem	43	5 (11.6)	0.65 (0.23–1.80)	0.41	1.26 (0.35–4.49)	0.73
Piperacillin–tazobactam	67	11 (16.4)	1.05 (0.47–2.32)	1.00	1.07 (0.40–2.87)	0.89
Ceftazidime	21	1 (4.8)	0.24 (0.03–1.88)	0.18	0.19 (0.02–1.91)	0.16
Ciprofloxacin, monotherapy	25	2 (8.0)	0.43 (0.10–1.92)	0.27	0.32 (0.06–1.83)	0.20
Combination including ciprofloxacin	78	5 (6.4)	0.25 (0.09–0.68)	0.006	0.16 (0.05–0.55)	0.003
Combination including tobramycin	35	4 (11.4)	0.65 (0.21–1.97)	0.44	1.23 (0.31–4.91)	0.77
Adequate antipseudomonal treatment	174	20 (11.5)	0.17 (0.07–0.41)	<0.001	0.17 (0.05–0.62)	0.007



Chemotherapy

Microbiology

Chemotherapy 2001;47:239–242

Is Levofloxacin as Active as Ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*?

Giovanni Bonfiglio

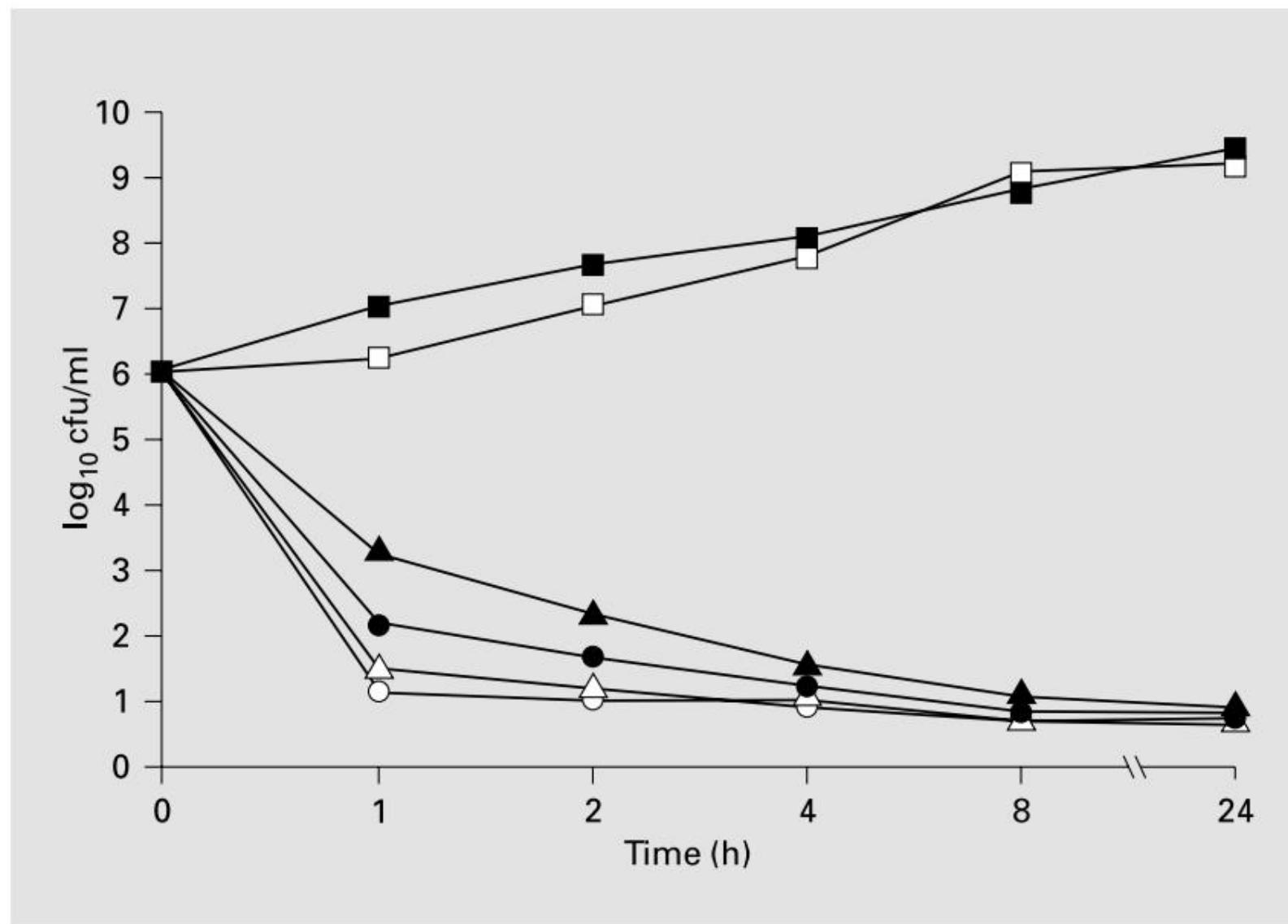
Dipartimento di Scienze Microbiologiche, Università di Catania, Italia

Table 1. In vitro activity of levofloxacin and other antibiotics against 300 clinical isolates of *P. aeruginosa*

Antibiotics	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% S	% I	% R
Levofloxacin	0.12–64	2	16	75.3	5.0	19.7
Ciprofloxacin	0.12–64	1	16	75.3	8.7	16.0
Ofloxacin	0.12–64	2	32	58.1	13.2	28.7
Amikacin	0.5–256	16	128	78.3	10.3	11.4
Piperacillin	0.5–>256	32	>256	80.7	–	19.3
Ceftazidime	0.25–>256	8	>256	73.7	8.3	18.0
Imipenem	0.5–64	2	32	81.6	6.7	11.7

S = Sensitive; I = intermediate; R = resistant.

Fig. 1. Time-kill results for levofloxacin (○) and ciprofloxacin (△) against *P. aeruginosa* ATCC27853, and for levofloxacin (●) and ciprofloxacin (▲) against *P. aeruginosa* clinical isolates. Controls without antibiotic (□, ■).



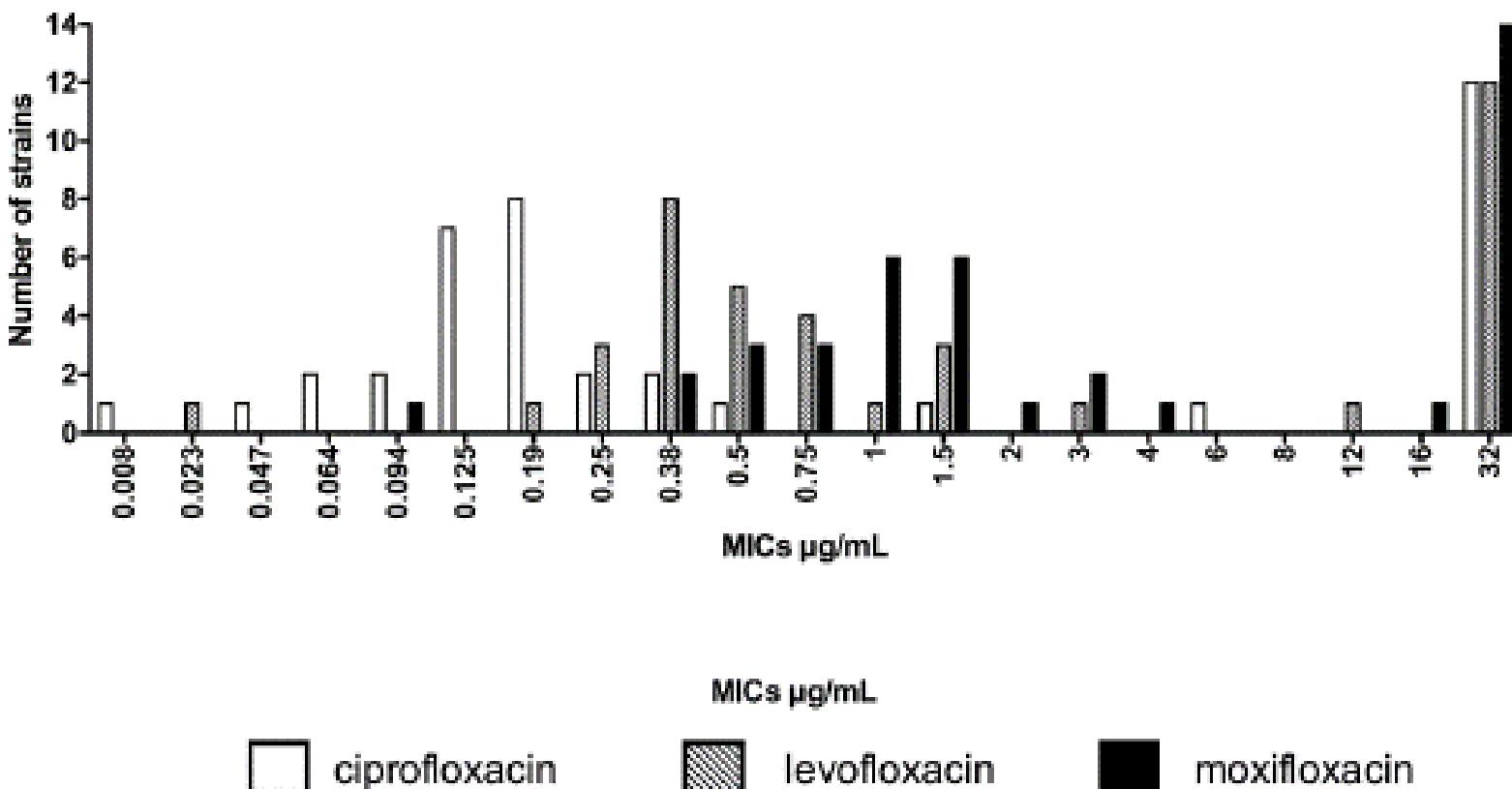
Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies

Antoine Grillon*, Frédéric Schramm, Magali Kleinberg, François Jehl

Institute of Bacteriology, Faculty of Medicine, University of Strasbourg and Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

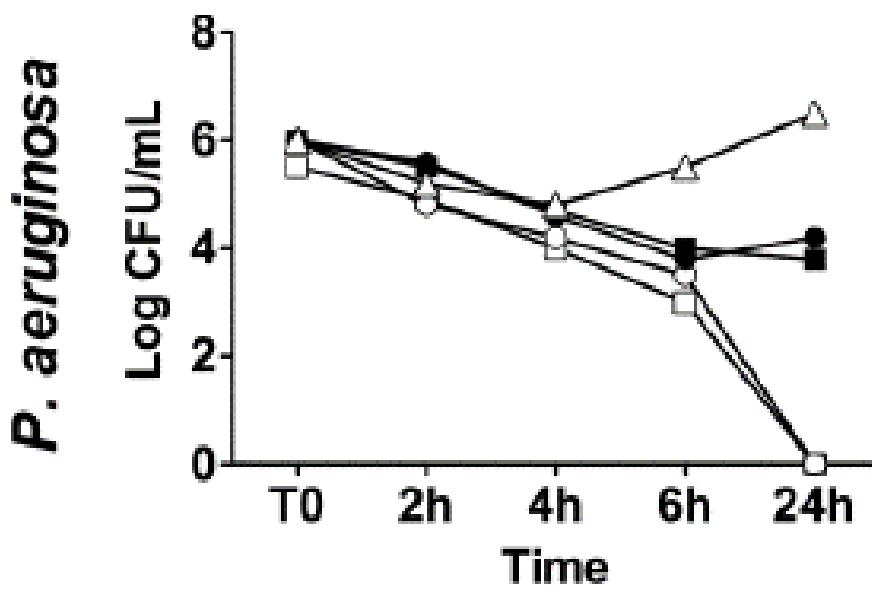
CMI de ciprofloxacine meilleur que celles de la lévofloxacine

P. aeruginosa

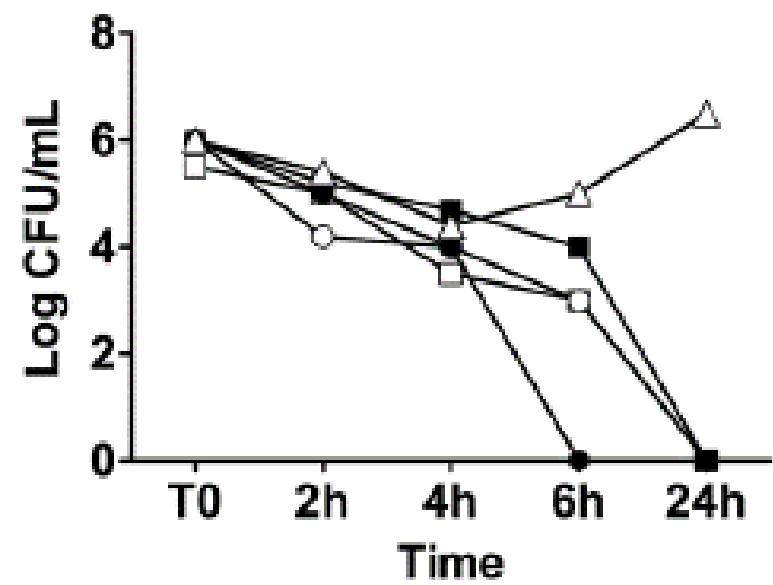


- strain #1
- strain #2
- strain #3
- strain #4
- strain #5

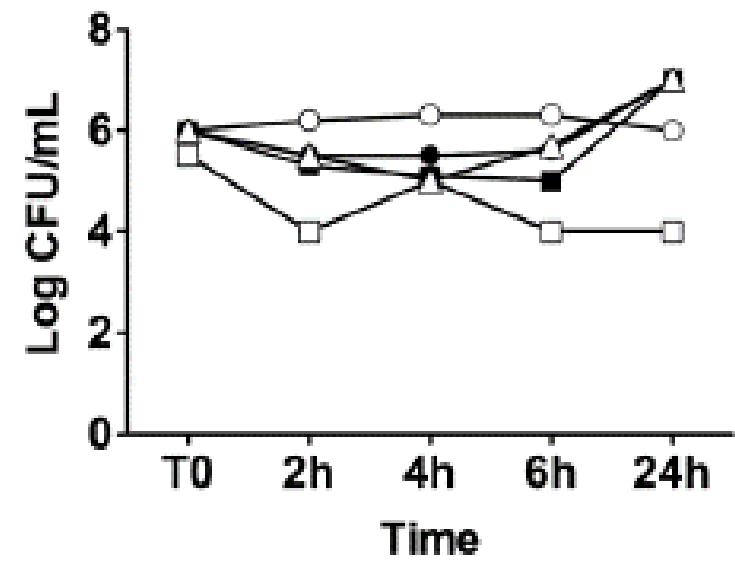
Courbes de bactéricidie : ciprofloxacine et lévofloxacine peu différentes



Ciprofloxacin



Levofloxacin



Moxifloxacin

Differential Effects of Levofloxacin and Ciprofloxacin on the Risk for Isolation of Quinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Keith S. Kaye,^{1*} Zeina A. Kanafani,¹ Ashley E. Dodds,¹ John J. Engemann,¹ Stephen G. Weber,² and Yehuda Carmeli³

Plus de résistantes induites par la lévofloxacine ?

TABLE 3. Multivariate models: risk factors for isolation of QR *P. aeruginosa*

Variable	Adjusted OR (95% CI) for:
	QR <i>P. aeruginosa</i> ^a
Levofloxacin ^c	1.7 (1.0–2.9)
Ciprofloxacin ^c	1.2 (0.6–2.5)
Treatment with other antibiotics ^c	2.2 (1.3–3.8)
ICU stay	3.3 (2.1–5.1)
Presence of three or more comorbid conditions	1.7 (1.1–2.8)

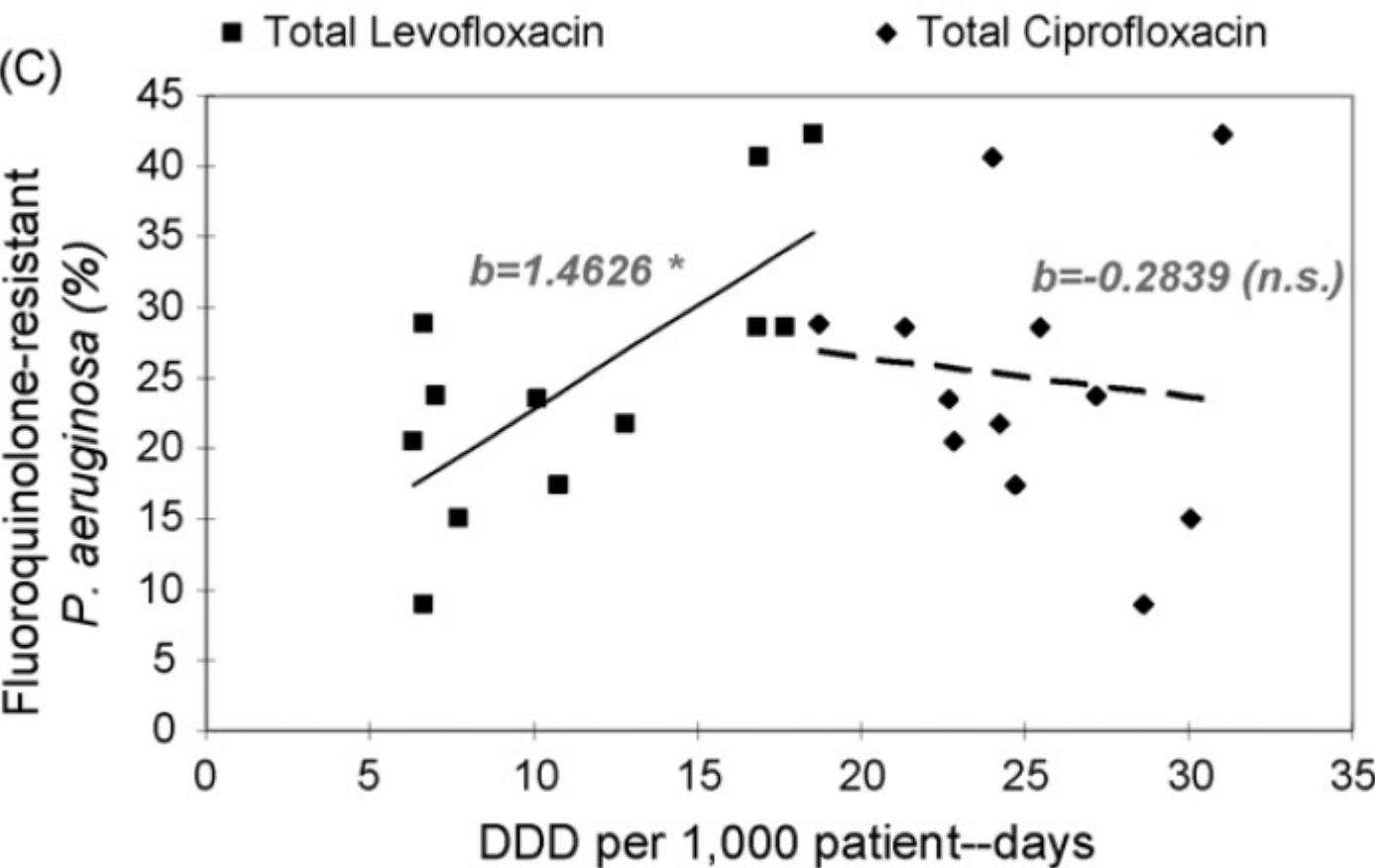


Plus de résistantes induites par la lévofloxacine ?

Short communication

Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use

Yuarn-Jang Lee^{a,b}, Hsin-Yi Liu^a, Yi-Chun Lin^{a,b}, Kuo-Lun Sun^c, Chi-Li Chun^d, Po-Ren Hsueh^{e,*}



Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones

- Modification de cible
 - ADN gyrase, topoisomérase IV
 - CMI très élevée
- Imperméabilité (modification du LPS)
- Efflux : CMI x 2 à 8

En conclusion :

- Dans l'état actuel des connaissances : préférer ciprofloxacine ...
 - lévofloxacine : risque supérieur d'induction de résistance ?
 - Sous-dosage = risqué
 - CMI intrinsèquement haute
(imperméabilité)
 - Attention aux souches ofloxacine-R
-
- Ciprofloxacin 400x3 IV
500x3 PO

Traitement des principales infections

Quelques principes

- Il s'agit presque toujours de patients déjà fragiles
- Bithérapie nécessaire tant qu'on n'a pas l'antibiogramme
 - En particulier pour les bactériémies
 - Voire pour les PAVM ?
- Attention au sous-dosage

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamot,^{1,†} Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohner,³ and Christian Van Delden^{4,*}

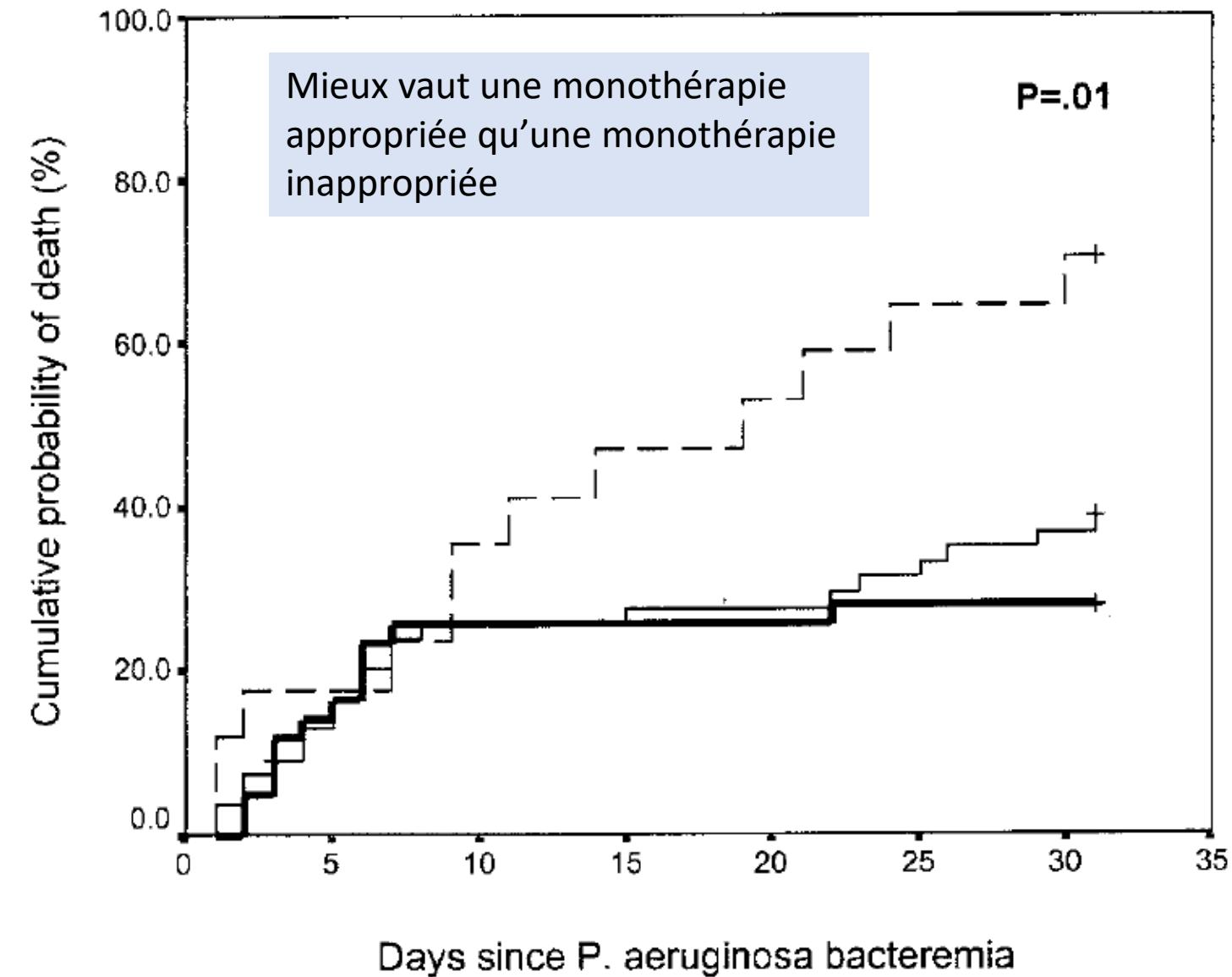


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received adequate empirical combination therapy (bold solid line), adequate empirical monotherapy (narrow solid line), and inadequate empirical therapy (broken line).

TABLE 5. Results of a stratified Cox proportional hazard model describing independent relations between both empirical and definitive antimicrobial therapy and risk of death during late follow-up^a

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	3.7	1.0–14.1	0.05
Inadequate therapy	5.0	1.2–20.4	0.02
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30–1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1–6.7	0.04
Hospitalization on the surgical intensive care unit			
No	1.0		
Yes	3.2	1.2–8.9	0.02
Bacteremia of urinary or vascular origin			
No	1.0		
Yes	0.21	0.05–0.94	0.04

^a The model was stratified on dummy variables coding for severe sepsis and shock to account for violations of the proportional hazard assumption. Late follow-up started on the day of receipt of the antibiogram and extended to the end of day 30 post bacteremia.

Bactériémies

- Ceftazidime – amikacine à la phase initiale
 - Combien de temps ?
 - jusqu'à l'antibiogramme ?
 - Selon le foyer initial ?
- Puis relai monothérapie ciprofloxacine (ou ceftazidime)
- 7 jours (et si foyer : durée adaptée)



Recommandations formalisées d'experts

PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION

RFE commune SFAR – SRLF

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Société de Réanimation de Langue Française

En collaboration avec les Sociétés ADARPEF et GFRUP

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française,

Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

HEALTHCARE ASSOCIATED PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNIT

PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION

R3.2 – Il faut traiter par monothérapie en probabiliste les pneumonies associées aux soins du patient immunocompétent sous ventilation mécanique, en dehors de la présence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes, de bacilles à Gram négatif non fermentants, et/ou de facteurs de risque élevé de mortalité (choc septique, défaillances d'organes).

GRADE 1+, ACCORD FORT

3) des études observationnelles et quelques études contrôlées ont suggéré qu'en présence de bactéries multirésistantes (103) ou des bacilles à Gram négatif non fermentants (108-111), une antibiothérapie probabiliste inappropriée était associée à un risque augmenté de mortalité, de durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. La bithérapie probabiliste augmente la proportion d'antibiothérapie probabiliste appropriée dans les PAVM causées par des bactéries multirésistantes (103,110). Il faut rechercher systématiquement la présence de facteurs de risque de développer une infection à ou le portage d'une bactérie multirésistante ou d'un bacille à Gram négatif non fermentant, notamment *Pseudomonas aeruginosa*.

Les facteurs de risque classiquement reconnus pour développer une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* sont la BPCO, la dilatation des bronches et la mucoviscidose. Les facteurs de risque associés au portage et donc au développement d'une pneumonie à germes multirésistants sont (71) :

- une antibiothérapie dans les 90 jours précédent l'épisode de pneumonie,
- une hospitalisation de plus de 5 jours précédent l'épisode de pneumonie,
- le recours à une séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie,
- le choc septique,
- le SDRA.

En présence d'au moins un de ces facteurs de risque, la bithérapie lors du traitement probabiliste est indiquée. Cependant, dès que l'antibiogramme est connu, aucune étude n'a démontré de bénéfice à poursuivre l'administration d'une bithérapie dans les PAVM, y compris à *Pseudomonas aeruginosa*.

Bithérapie à la phase initiale des PAVM si facteurs de risque de *Pseudomonas*

R3.4 – Il faut probablement réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l’antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation, y compris pour les bacilles à Gram négatif non fermentants.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l’antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation est défini en routine par le terme « désescalader ». La désescalade est possible dès réception des résultats microbiologiques. Neuf études et une méta-analyse abordent cette question. La méta-analyse de Silva *et al.* n’apporte pas de conclusion quant à la sécurité et l’efficacité de la désescalade (120). Deux études randomisées contrôlées en ouvert ont comparé la mortalité dans un groupe « désescalade » versus un groupe « contrôle » (114,121). Ces deux études n’ont pas retrouvé de différence significative de mortalité globale entre les deux stratégies.

Kim *et al.* ont montré une augmentation de la mortalité dans le groupe désescalade pour les patients ayant une PAVM documentée à SARM. Sept études observationnelles ont également comparé la désescalade et le maintien de l’antibiothérapie initiale en termes de mortalité. Dans trois études prospectives (115,122,123) et une étude rétrospective (124), la mortalité diminuait dans le groupe désescalade. Enfin, trois études rétrospectives (125-128) ne retrouvaient pas de différence de mortalité entre les deux stratégies. La durée de séjour en réanimation était prolongée (non-infériorité non obtenue) dans le groupe désescalade d’une étude randomisée (121). Au contraire, une étude observationnelle prospective mettait en évidence une association entre une diminution de la durée de séjour en réanimation et la désescalade (123).

Le risque de récidive associée à la désescalade était inchangé dans deux études observationnelles (127,128) et augmenté dans une étude randomisée (121) et une étude rétrospective (125). Dans une étude randomisée, la désescalade était associée à une augmentation du nombre jours de traitement par des antibiotiques, bien que moins d’antibiotiques actifs contre *Pseudomonas aeruginosa* aient été utilisés dans le groupe désescalade (121). Il faut cependant noter que dans cette étude les pneumonies représentaient 48 % des patients inclus (121). Une analyse de sous-groupe sur les 56 pneumonies ne retrouvait pas de différence sur ces objectifs.

Au total, aucune donnée ne permet d'affirmer qu'une stratégie de désescalade s'accompagne d'un risque de surmortalité. Il est impossible de conclure sur le risque d'augmentation de la durée de séjour, de consommation d'antibiotiques et de récidives infectieuses. Néanmoins, dans une stratégie d'usage raisonnable et d'épargne des antibiotiques à large spectre, de lutte contre l'émergence de bactéries multirésistantes, et en l'absence d'effet négatif sur la survie, une stratégie de désescalade semble raisonnable.

Monothérapie de 7 jours pour les PAVM à *Pseudomonas*

Infestation sur prothèse articulaire et matériel d'ostéosynthèse

- Bithérapie initiale (après chirurgie diagnostique et thérapeutique)
- Relai par monothérapie de ciprofloxacine si sensibles
 - Après 2 semaines ?
- Durée de traitement non différente

Otite maligne +/- ostéomyélite de la base du crâne

- Antibiothérapie couvrant d'emblée *Pseudomonas*
- Bithérapie anti-*Pseudomonas* après isolement ; durée ?
- Puis monothérapie (ciprofloxacine si possible)